

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 100 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg glecaprevir u 40 mg pibrentasvir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 7.48 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita, roża, oblonga, bikonvessa, b'qisien ta' 18.8 mm x 10.0 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'"NXT".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Maviret huwa indikat għall-kura ta' infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) fl-adulti u fit-tfal minn età ta' 3 snin u ikbar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4. u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Maviret għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV.

Pożoloġija

Adulti, adolexxenti minn età ta' 12-il sena u aktar, jew tfal li jiżnu tal-anqas 45 kg
Id-doża rakkomandata ta' Maviret hija 300 mg/120 mg (tliet pilloli ta' 100 mg/40 mg), meħuda fl-istess hin b'mod orali, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

It-tul rakkomandat tal-kura b'Maviret għal pazjenti infettati bil-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 tal-HCV b'mard tal-fwied ikkumpensat (bi jew mingħajr ċirrozi) huwa pprovdut f'Tabella 1 u f'Tabella 2.

Tabella 1: Tul rakkomandat tal-kura b'Maviret ghal pazjenti minghajr terapija preċedenti għall-HCV

| Ġenotip | Tul rakkomandat tal-kura | |
|---------------------|--------------------------|-----------|
| | L-ebda ċirrozi | Ċirrozi |
| GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 8 ġimgħat | 8 ġimgħat |

Tabella 2: Tul rakkomandat tal-kura b'Maviret ghal pazjenti li fallew terapija preċedenti b'peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, jew sofosbuvir + ribavirin

| Ġenotip | Tul rakkomandat tal-kura | |
|--------------|--------------------------|--------------|
| | L-ebda ċirrozi | Ċirrozi |
| GT 1, 2, 4-6 | 8 ġimgħat | 12-il ġimgħa |
| GT 3 | 16-il ġimgħa | 16-il ġimgħa |

Għall-pazjenti li fallew terapija preċedenti b'inibitur ta' NS3/4A u/jew ta' NS5A, ara sezzjoni 4.4.

Doża maqbuża

F'każ li tinqabeż doża ta' Maviret, id-doża preskritta tista' tittiehed sa 18-il siegħa wara l-hin li suppost kellha tittiehed. Jekk ikunu għaddew aktar minn 18-il siegħa minn x'hin Maviret jittiehed is-soltu, id-doża maqbuża **m'għandhiex** tittiehed u l-pazjent għandu jiehu d-doża li jmiss skont l-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jiddux doża doppja.

Jekk isehh rimettar fi żmien 3 sigħat mit-tehid tad-doża, għandha tittiehed doża addizzjonali ta' Maviret. Jekk ir-rimettar isehh aktar minn 3 sigħat wara t-tehid tad-doża, mhijiex meħtieġa doża addizzjonali ta' Maviret.

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliewi, inklużi pazjenti fuq dijalisi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A). Maviret mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, u 5.2).

Pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied jew kliewi

Ġie evalwat perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa u huwa rakkomandat fi riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliewi bi jew minghajr ċirrozi (ara sezzjoni 5.1). Għandha tiġi kkunsidrata kura ta' 16-il ġimgħa f'pazjenti infettati bil-ġenotip 3 li kienu hađu kura preċedenti b'peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, jew sofosbuvir + ribavirin.

Pazjenti b'koinfezzjoni tal-HIV-1

Segwi r-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ f'Tabelli 1 u 2. Għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ b'sustanzi antivirali tal-HIV, irreferi għal sezzjoni 4.5.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Maviret fit-tfal ta' taħt it-3 snin jew li jiżnu taħt it-12-il kg għadhom ma ġewx determinati s'issa u m'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Il-formulazzjoni tal-granijiet miksija ta' Maviret hija maħsuba għat-tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 12 kg sa inqas minn 45 kg. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-granijiet miksija ta' Maviret f'qartas għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ abbażi tal-piż tal-ġisem. Peress li l-formulazzjonijiet għandhom profili ta' farmakokinetika differenti, il-pilloli u l-granijiet miksija mhumiex interkambjabbli. Għalhekk huwa meħtieġ kors sħiħ ta' trattament bl-istess formulazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibilgħu l-pilloli sħaħ mal-ikel u biex ma jomogħdux, ifarrku jew ikissru l-pilloli billi dan jista' jibdel il-bijodisponibilità tas-sustanzi (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.2).

L-użu konkomitanti ma' prodotti li fihom atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilate, prodotti li fihom ethinyl oestradiol, indutturi b'saħħithom tal-P-gp u ta' CYP3A (eż., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, u primidone) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Waqt u wara kura b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett, kienu rrapportati każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), xi wħud minnhom fatali. Għandu jsir eżami għall-HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura. Il-pazjenti koinfettati bl-HBV/HCV huma f'riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV u, għalhekk, għandhom jiġu mmonitorjati u ġestiti skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Indeboliment tal-fwied

Maviret mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 5.2).

Pazjenti li fallelw kors ta' kura preċedenti li kien fih inibitur ta' NS5A u/jew ta' NS3/4A

Pazjenti infettati bil-ġenotip 1 (u numru limitat ħafna ta' pazjenti infettati bil-ġenotip 4) b'falliment preċedenti fuq korsijiet ta' kura li jistgħu jagħtu reżistenza għal glecaprevir/pibrentasvir ġew studjati fl-istudji MAGELLAN-1 u B16-439 (sezzjoni 5.1). Kif kien mistenni, ir-riskju ta' falliment kien l-aktar għoli għal daww esposti għaž-żewġ klassijiet. Ma ġiex stabbilit algoritmu tar-reżistenza li jista' jipprevedi r-riskju ta' falliment skont ir-reżistenza bażi. L-akkumulazzjoni ta' reżistenza għaž-żewġ klassijiet kienet sejba ġenerali għall-pazjenti li fallelw il-kura mill-ġdid bi glecaprevir/pibrentasvir f'MAGELLAN-1. Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar il-kura mill-ġdid għal pazjenti infettati bil-

ġenotipi 2, 3, 5 jew 6. Maviret mhuwiex rakkomandat għall-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'esponiment preċedenti għall-inibituri ta' NS3/4A- u/jew NS5A.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-amministrazzjoni flimkien ma' bosta prodotti mediċinali oħrajn mhux irrakkomandat kif dettaljat fis-sezzjoni 4.5.

Użu f'pazjenti dijabetiċi

Id-dijabetiċi jistgħu jesperjenzaw kontroll imtejjeb tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglemija sintomatika, wara li nidiet it-trattament ta' HCV b' mediċina antivirali li taġixxi direttament. Il-livelli ta' 'glucose ta' pazjenti dijabetiċi li qed jibdew it-terapija b' b' mediċina antivirali li taġixxi direttament għandhom jiġu sorveljati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-mediċini dijabetiċi tagħhom modifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib inkarigat mill-kura dijabetika tal-pazjent għandu jkun infurmat meta tinbeda t-terapija b' b' mediċina antivirali li taġixxi direttament.

Lactose

Maviret fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Potenzjal li Maviret jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Glecaprevir u pibrentasvir huma inibituri tal-glikoproteina P (P-gp), tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), u tal-polipeptide ta' trasport tal-enajins organiċi (OATP) 1B1/3. L-għoti fl-istess hin ma' Maviret jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma substrati tal-P-gp (eż. dabigatran etexilate, digoxin), BCRP (eż. rosuvastatin), jew OATP1B1/3 (eż. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Ara Tabella 3 għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar l-interazzjonijiet ma' substrati sensittivi tal-P-gp, tal-BCRP, u tal-OATP1B1/3. Għal substrati oħra tal-P-gp, tal-BCRP, jew tal-OATP1B1/3, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Glecaprevir u pibrentasvir huma inibituri dgħajfa taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A u tal-uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Ma kinux osservati żidiet klinikament sinifikanti fl-esponiment għal substrati sensittivi ta' CYP3A (midazolam, felodipine) jew UGT1A1 (raltegravir) meta ngħataw ma' Maviret.

Kemm glecaprevir kif ukoll pibrentasvir jinibixxu l-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP) *in vitro*.

Mhijiex mistennija inibizzjoni sinifikanti ta' CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K.

Pazjenti mogħtija antagonisti tal-vitamina K

Billi l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt kura b'Maviret, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR).

Potenzjal li prodotti mediċinali ohra jaffettwaw Maviret

Użu ma' indutturi b'saħħithom tal-P-gp/CYP3A

Prodotti mediċinali li huma indutturi b'saħħithom tal-P-gp u ta' CYP3A (eż., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, u primidone) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir jew ta' pibrentasvir fil-plażma u jistgħu jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Maviret jew għat-telf tar-rispons viroloġiku. L-għoti fl-istess ħin ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' Maviret huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti fl-istess ħin ta' Maviret ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati tal-P-gp/CYP3A jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma (eż. oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib). L-għoti fl-istess ħin ta' indutturi moderati mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Glecaprevir u pibrentasvir huma substrati tat-trasportaturi tal-effluss P-gp u/jew BCRP. Glecaprevir huwa substrat ukoll tat-trasportaturi tal-uptake epatiku OATP1B1/3. L-għoti fl-istess ħin ta' Maviret ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-P-gp u l-BCRP (eż. ciclosporin, cobicistat, dronedarone, itraconazole, ketoconazole, ritonavir) jista' jittardja l-eliminazzjoni ta' glecaprevir u pibrentasvir u b'hekk iżid l-esponiment tal-plażma għall-antivirali. Prodotti mediċinali li jinibixxu OATP1B1/3 (eż. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir) iżidu l-konċentrazzjonijiet sistemici ta' glecaprevir.

Interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali stabbiliti u oħrajn potenzjali

Tabella 3 tipprovdi l-effett tal-Proporzjon tal-medja tal-inqas kwadri (Intervall ta' Kunfidenza ta' 90%) fuq il-konċentrazzjoni ta' Maviret u xi prodotti mediċinali konkomitanti komuni. Id-direzzjoni tal-vlegġa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-esponimenti (C_{max} , AUC, u C_{min}) fi glecaprevir, pibrentasvir, u l-prodott mediċinali mogħti magħhom (\uparrow = *żieda (aktar minn 25%)*, \downarrow = *tnaqqis (aktar minn 20%)*, \leftrightarrow = *l-ebda bidla* (daqs jew anqas minn tnaqqis ta' 20% jew żieda ta' 25%)). Din mhijiex lista eżawrjenti. L-istudji ta' interazzjoni twettqu kollha f'adulti.

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn Maviret u prodotti mediċinali ohra

| Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu possibbli ta' interazzjoni | Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali | C_{max} | AUC | C_{min} | Kummenti kliniċi |
|---|---|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|--|
| IMBLOKKATURI TAR-RICETTURI TA' ANGIOTENSIN-II | | | | | |
| Losartan doża waħda ta' 50 mg | \uparrow losartan | 2.51 (2.00, 3.15) | 1.56 (1.28, 1.89) | -- | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| | \uparrow losartan carboxylic acid | 2.18 (1.88, 2.53) | \leftrightarrow | -- | |
| Valsartan doża waħda ta' 80 mg (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | \uparrow valsartan | 1.36 (1.17, 1.58) | 1.31 (1.16, 1.49) | -- | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI | | | | | |
| Digoxin doża waħda ta' 0.5 mg | \uparrow digoxin | 1.72 (1.45, 2.04) | 1.48 (1.40, 1.57) | -- | Huma rakkomandati kawtela u monitoraġġ tal-konċentrazzjoni |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| (Inibizzjoni tal-P-gp) | | | | | terapewtika ta' digoxin. |
| ANTIKOAGULANTI | | | | | |
| Dabigatran etexilate doża waħda ta' 150 mg (Inibizzjoni tal-P-gp) | ↑ dabigatran | 2.05 (1.72, 2.44) | 2.38 (2.11, 2.70) | -- | L-ġhoti flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET | | | | | |
| Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum (Induzzjoni tal-P-gp/CYP3A) | ↓ glecaprevir | 0.33 (0.27, 0.41) | 0.34 (0.28, 0.40) | -- | L-ġhoti flimkien jista' jwassal għal effetti terapewtiku mnaqqas ta' Maviret u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↓ pibrentasvir | 0.50 (0.42, 0.59) | 0.49 (0.43, 0.55) | -- | |
| Phenytoin, phenobarbital, primidone | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↓ glecaprevir u ↓ pibrentasvir | | | | |
| ANTIMIKOBATTERIĊI | | | | | |
| Rifampicin doża waħda ta' 600 mg (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | ↑ glecaprevir | 6.52 (5.06, 8.41) | 8.55 (7.01, 10.4) | -- | L-ġhoti flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Rifampicin 600 mg darba kuljum ^a (Induzzjoni tal-P-gp/BCRP/CYP3A) | ↓ glecaprevir | 0.14 (0.11, 0.19) | 0.12 (0.09, 0.15) | -- | |
| | ↓ pibrentasvir | 0.17 (0.14, 0.20) | 0.13 (0.11, 0.15) | -- | |
| PRODOTTI LI FIHOM ETHINYL-OESTRADIOL | | | | | |
| Ethinylestradiol (EE)/Norgestimate 35 µg/250 µg darba kuljum | ↑ EE | 1.31 (1.24, 1.38) | 1.28 (1.23, 1.32) | 1.38 (1.25, 1.52) | L-ġhoti fl-istess hin ta' Marivet ma' prodotti li fihom l-ethinylestradiol huwa kontraindikata minhabba r-riskju ta' żidiet fl-ALT (ara sezzjoni 4.3). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża b'levonorgestrel, norethidrone jew norgestimate bħala proġestogen kontraċettiv. |
| | ↑ orelgestromin | ↔ | 1.44 (1.34, 1.54) | 1.45 (1.33, 1.58) | |
| | ↑ norgestrel | 1.54 (1.34, 1.76) | 1.63 (1.50, 1.76) | 1.75 (1.62, 1.89) | |
| EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg darba kuljum | ↑ EE | 1.30 (1.18, 1.44) | 1.40 (1.33, 1.48) | 1.56 (1.41, 1.72) | |
| | ↑ norgestrel | 1.37 (1.23, 1.52) | 1.68 (1.57, 1.80) | 1.77 (1.58, 1.98) | |
| PRODOTTI MILL-HXEJJEK | | | | | |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induzzjoni tal-P-gp/CYP3A) | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↓ glecaprevir u ↓ pibrentasvir | | | | L-ġhoti flimkien jista' jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Maviret u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV | | | | | |
| Atazanavir + ritonavir 300/100 mg darba kuljum ^b | ↑ glecaprevir | ≥4.06 (3.15, 5.23) | ≥6.53 (5.24, 8.14) | ≥14.3 (9.85, 20.7) | L-ġhoti fl-istess ħin ma' atazanavir huwa kontraindikata minhabba r-riskju ta' żidiet fl-ALT (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↑ pibrentasvir | ≥1.29 (1.15, 1.45) | ≥1.64 (1.48, 1.82) | ≥2.29 (1.95, 2.68) | |
| Darunavir + ritonavir 800/100 mg darba kuljum | ↑ glecaprevir | 3.09 (2.26, 4.20) | 4.97 (3.62, 6.84) | 8.24 (4.40, 15.4) | L-ġhoti fl-istess ħin ma' darunavir mhux rakkomandat. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1.66 (1.25, 2.21) | |
| Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg darba kuljum | ↑ tenofovir | ↔ | 1.29 (1.23, 1.35) | 1.38 (1.31, 1.46) | L-ġhoti fl-istess ħin ma' efavirenz jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' Maviret u mhux rakkomandat. Mhux mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' tenofovir disoproxil fumarate. |
| | L-effett ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fuq glecaprevir u pibrentasvir ma ġiex kwantifikat direttament f'dan l-istudju, iżda l-esponimenti għal glecaprevir u pibrentasvir kienu konsiderevoli aktar baxxi mill-kontrolli storiċi | | | | |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (inibizzjoni tal-P-gp, tal-BCRP, u tal-OATP minn cobicistat, inibizzjoni tal-OATP minn elvitegravir) | ↔ tenofovir | ↔ | ↔ | ↔ | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| | ↑ glecaprevir | 2.50 (2.08, 3.00) | 3.05 (2.55, 3.64) | 4.58 (3.15, 6.65) | |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1.57 (1.39, 1.76) | 1.89 (1.63, 2.19) | |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum | ↑ glecaprevir | 2.55 (1.84, 3.52) | 4.38 (3.02, 6.36) | 18.6 (10.4, 33.5) | L-ġhoti flimkien mhux rakkomandat. |
| | ↑ pibrentasvir | 1.40 (1.17, 1.67) | 2.46 (2.07, 2.92) | 5.24 (4.18, 6.58) | |
| Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum | ↑ raltegravir | 1.34 (0.89, 1.98) | 1.47 (1.15, 1.87) | 2.64 (1.42, 4.91) | Ma huwa meħtieġ l-ebda |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| (Inibizzjoni ta' UGT1A1) | | | | | aġġustament fid-doża. |
| SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HCV | | | | | |
| Sofosbuvir doża waħda ta' 400 mg | ↑ sofosbuvir | 1.66 (1.23, 2.22) | 2.25 (1.86, 2.72) | -- | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| (Inibizzjoni tal-P-gp/BCRP) | ↑ GS-331007 | ↔ | ↔ | 1.85 (1.67, 2.04) | |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE | | | | | |
| Atorvastatin 10 mg darba kuljum | ↑ atorvastatin | 22.0 (16.4, 29.5) | 8.28 (6.06, 11.3) | -- | L-ġhotti fl-istess ħin ma' atorvastatin u simvastatin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A) | | | | | |
| Simvastatin 5 mg darba kuljum | ↑ simvastatin | 1.99 (1.60, 2.48) | 2.32 (1.93, 2.79) | -- | |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP) | ↑ simvastatin acid | 10.7 (7.88, 14.6) | 4.48 (3.11, 6.46) | -- | |
| Lovastatin 10 mg darba kuljum | ↑ lovastatin | ↔ | 1.70 (1.40, 2.06) | -- | L-ġhotti flimkien mhux rakkomandat. Jekk jintuża, lovastatin m'għandux jaqbeż doża ta' 20 mg/jum u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati. |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP) | ↑ lovastatin acid | 5.73 (4.65, 7.07) | 4.10 (3.45, 4.87) | -- | |
| Pravastatin 10 mg darba kuljum | ↑ pravastatin | 2.23 (1.87, 2.65) | 2.30 (1.91, 2.76) | -- | Hija rakkomandata l-kawtela. Id-doża ta' pravastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg fil-ġurnata u d-doża ta' rosuvastatin m'għandhiex taqbeż 5 mg fil-ġurnata. |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | | | | | |
| Rosuvastatin 5 mg darba kuljum | ↑ rosuvastatin | 5.62 (4.80, 6.59) | 2.15 (1.88, 2.46) | -- | |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, BCRP) | | | | | |
| Fluvastatin, Pitavastatin | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↑ fluvastatin u ↑ pitavastatin | | | | Huwa probabbli li jseħħu interazzjonijiet ma' fluvastatin u pitavastatin u hija rakkomandata |

| | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| | | | | | kawtela waqt il-kombinazzjoni. Hija rakkomandata doża baxxa tal-istatin fil-bidu tal-kura b'DAA. |
| IMMUNOSOPPRESSANTI | | | | | |
| Ciclosporin doża waħda ta' 100 mg | ↑ glecaprevir ^c | 1.30 (0.95, 1.78) | 1.37 (1.13, 1.66) | 1.34 (1.12, 1.60) | Maviret mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti li jeħtieġu doži stabbli ta' ciclosporin ta' > 100 mg fil-gurnata. Jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, jista' jiġi kkunsidrat l-użu jekk il-benefiċċju jegħleb ir-riskju b'monitoraġġ kliniku mill-qrib. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1.26 (1.15, 1.37) | |
| Ciclosporin doża waħda ta' 400 mg | ↑ glecaprevir | 4.51 (3.63, 6.05) | 5.08 (4.11, 6.29) | -- | Jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, jista' jiġi kkunsidrat l-użu jekk il-benefiċċju jegħleb ir-riskju b'monitoraġġ kliniku mill-qrib. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1.93 (1.78, 2.09) | -- | |
| Tacrolimus doża waħda ta' 1 mg (Inibizzjoni ta' CYP3A4 u tal-P-gp) | ↑ tacrolimus | 1.50 (1.24, 1.82) | 1.45 (1.24, 1.70) | -- | Il-kombinazzjoni ta' Maviret ma' tacrolimus għandha tintuża b'kawtela. Hija mistennija zieda fl-esponiment għal tacrolimus. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ terapewtiku tal-medicina ta' tacrolimus u jsir aġġustament tad-doża ta' tacrolimus kif meħtieġ. |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| INIBITURI TAL-PROTON-PUMP | | | | | |
| Omeprazole 20 mg darba kuljum (Żieda fil-valur tal-pH gastriku) | ↓ glecaprevir | 0.78 (0.60, 1.00) | 0.71 (0.58, 0.86) | -- | M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazole 40 mg darba kuljum (siegħa qabel il-kolazzjon) | ↓ glecaprevir | 0.36 (0.21, 0.59) | 0.49 (0.35, 0.68) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |

| | | | | | |
|---|-------------------|-------------------------|----------------------|--|--|
| Omeprazole 40 mg darba kuljum (filghaxija fuq stonku vojt) | ↓ glecaprevir | 0.54 (0.44, 0.65) | 0.51 (0.45, 0.59) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| ANTAGONISTI TAL-VITAMINA K | | | | | |
| Antagonisti tal- vitamina K | Ma ġiex studjat. | | | Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-INR bl-antagonisti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Maviret. | |

DAA=antivirali li jaħdem b'mod dirett

- Effett ta' rifampicin fuq glecaprevir u pibrentasvir 24 siegħa wara d-doża finali ta' rifampicin.
- Ġie rrapportat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.
- Riċevituri ta' trapjanti infettati bl-HCV li rċevew doża medjana ta' ciclosporin ta' 100 mg kuljum ziedu l-esponimenti għal glecaprevir għal 2.4 darbiet minn dawk li ma kinux qed jirċievu ciclosporin.

Twettqu studji addizzjonali tal-interazzjoni bejn il-mediċini bil-prodotti mediċinali li ġejjin u ma wrew l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma' Maviret: abacavir, amlodipine, buprenorphine, kafeina, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, methadone, midazolam, naloxone, norethindrone jew kontraċettivi oħra ta' progestin biss, rilpivirine, tenofovir alafenamide u tolbutamide.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' glecaprevir jew pibrentasvir f'nisa tqal.

Studji fuq il-firien/ġrieden bi glecaprevir jew pibrentasvir ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva. Kien osservat effett tossiku fl-omm assoċjat mat-telf tal-embriju/fetu fil-fniek bi glecaprevir li ma ppermettiex evalwazzjoni ta' glecaprevir f'esponimenti kliniċi f'din l-ispeċi (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, l-użu ta' Maviret mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk glecaprevir jew pibrentasvir jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi mredġha mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'Maviret, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta disponibbli fuq il-bniedem dwar l-effett ta' glecaprevir u/jew ta' pibrentasvir fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena ta' glecaprevir jew ta' pibrentasvir fuq il-fertilità b'esponimenti oġġla mill-esponimenti fil-bniedem bid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Maviret m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi miġbura ta' Fażi 2 u 3 ta' individwi adulti li kienu qed jirċievu Maviret infettati bil-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 tal-HCV l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni (incidenza ta' $\geq 10\%$) kienu wġiħ ta' ras u għeja. Anqas minn 0.1% tal-individwi li ngħataw Maviret kellhom reazzjonijiet avversi serji (attakk iskemiku għaddieni). Il-proporzjon ta' individwi li ngħataw Maviret li waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba r-reazzjonijiet avversi kien ta' 0.1%.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati fi studji ta' registrazzjoni ta' Fażi 2 u 3 f'adulti infettati bl-HCV bi jew mingħajr ċirrozi ttrattati b'Maviret għal 8, 12 jew 16-il ġimgħa, jew waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn isfel skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġejj: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$)) jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi identifikati b'Maviret

| Frekwenza | Reazzjonijiet avversi |
|---|------------------------------|
| <i>Disturbi fis-sistema immuni</i> | |
| Mhux komuni | anġjoedema |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | |
| Komuni ħafna | uġiħ ta' ras |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | |
| Komuni | dijarea, dardir |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i> | |
| Mhux magħruf | ħakk |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | |
| Komuni ħafna | għeja |
| Komuni | astenja |
| <i>Investigazzjonijiet</i> | |
| Komuni | żieda fil-bilirubina totali |

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Reazzjonijiet avversi f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi, inklużi individwi fuq dijalisi
Is-sigurtà ta' Maviret f'individwi b'mard kroniku tal-kliwi (inklużi individwi fuq dijalisi) u infezzjoni kronika tal-HCV tal-ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 b'mard tal-fwied ikkompensat (bi jew mingħajr ċirrozi) kienet valutata fl-adulti f'EXPEDITION-4 (n=104) u EXPEDITION-5 (n=101). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi kienu ħakk (17%) u għeja (12%) f'EXPEDITION-4 u ħakk (14.9%) f'EXPEDITION-5.

Reazzjonijiet avversi f'individwi bi trapjant tal-fwied jew tal-kliwi
Is-sigurtà ta' Maviret giet evalwata f'100 riċevitur adult wara trapjant tal-fwied jew tal-kliwi li kellhom infezzjoni kronika tal-HCV tal-ġenotipi 1, 2, 3, 4 jew 6 mingħajr ċirrozi (MAGELLAN-2). Il-profil ta' sigurtà ġenerali fir-riċevituri tat-trapjanti kien komparabbli ma' dak osservat f'suġġetti fl-istudji tal-Fażi 2 u 3. Reazzjonijiet avversi osservati f'aktar minn jew ugwali għal 5% ta' individwi li

kienu qed jirċievu Maviret għal 12-il ġimgħa kienu uġiġħ ta' ras (17%), għeja (16%), nawżea (8%) u ħakk (7%).

Sigurtà f'individwi ko-infettati b'HCV/HIV-1

Il-profil ta' sigurtà globali f'individwi adulti koinfettati b'HCV / HIV-1 (ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2) kien komparabbli ma' dak osservat f'individwi adulti mono-infettati b'HCV.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Maviret f'adolesxenti infettati b'HCV GT1-6 hija bbażata fuq dejta minn studju *open-label* ta' Fażi 2/3 f'47 individwu minn età ta' 12-il sena sa < 18-il sena kkurati b'Maviret għal 8 sa 16-il ġimgħa (DORA Parti 1). Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati kienu komparabbli ma' dawk li ġew osservati fi studji kliniċi b'Maviret fl-adulti.

Židiet fil-bilirubina fis-serum

Kienu osservati židiet fil-bilirubina totali ta' mill-anqas id-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) f'1.3% tal-individwi relatati mal-inibizzjoni medjata minn glecaprevir tat-trasportaturi tal-bilirubina u l-metaboliżmu. Iż-żidiet fil-bilirubina kienu asintomatiċi, għaddiena, u ġeneralment seħħew kmieni fit-trattament. Iż-żidiet fil-bilirubina kienu prinċipalment indiretti u mhux assoċjati ma' židiet fl-ALT. Iperbilirubinimja diretta kienet irrappurtata f'0.3% tal-individwi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oġġla doži dokumentati mogħtija lil voluntiera b'saħħithom huma 1,200 mg darba kuljum għal 7 ijiem għal glecaprevir u 600 mg darba kuljum għal 10 ijiem għal pibrentasvir. Kienu osservati židiet asintomatiċi fl-ALT fis-serum (> 5x ULN) f'1 minn 70 individwu b'saħħithom wara doži multipli ta' glecaprevir (700 mg jew 800 mg) darba kuljum għal ≥ 7 ijiem. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal u sintomi ta' effetti tossiċi (ara sezzjoni 4.8). Għandu jinbeda trattament xieraq tas-sintomi immedjatament. Glecaprevir u pibrentasvir ma jitneħħew b'mod sinifikanti b'emodjalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AP57

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maviret huwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' żewġ sustanzi antivirali pan-ġenotipiċi, li jaħdmu b'mod dirett, glecaprevir (inibitur tal-protease NS3/4A) u pibrentasvir (inibitur ta' NS5A), li jimmiraw diversi stadji fiċ-ċiklu tal-ħajja virali tal-HCV.

Glecaprevir

Glecaprevir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-protease HCV NS3/4A, li huwa meħtieġ għall-qsim proteolitiku tal-poliproteina kodifikata tal-HCV (f'forom maturi tal-proteini NS3, NS4A, NS4B, NS5A, u NS5B) u huwa essenzjali għar-replikazzjoni virali.

Pibrentasvir

Pibrentasvir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-HCV NS5A, li huwa essenzjali għar-replikazzjoni virali tal-RNA u l-assemblaġġ tal-virjon. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' pibrentasvir ġie kkaratterizzat abbażi tal-attività antivirali f'kultura taċ-ċelloli u studji tal-immappjar tar-reżistenza għall-medicina.

Attività antivirali

Il-valuri EC₅₀ ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons ta' tul sħiħ jew kimeriċi li jikkodifikaw NS3 jew NS5A minn razez tal-laboratorju huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5. Attività ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra linji ta' ċelloli replikon tal-ġenotipi 1-6 tal-HCV

| Sottotip tal-HCV | EC ₅₀ ta' glecaprevir, nM | EC ₅₀ ta' pibrentasvir, nM |
|------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1a | 0.85 | 0.0018 |
| 1b | 0.94 | 0.0043 |
| 2a | 2.2 | 0.0023 |
| 2b | 4.6 | 0.0019 |
| 3a | 1.9 | 0.0021 |
| 4a | 2.8 | 0.0019 |
| 5a | NA | 0.0014 |
| 6a | 0.86 | 0.0028 |

NA = mhux disponibbli

L-attività *in vitro* ta' glecaprevir kienet studjata wkoll f'analizi bijokimika, b'valuri similarment baxxi tal-IC₅₀ fil-ġenotipi kollha.

Il-valuri EC₅₀ ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons kimeriċi li jikkodifikaw NS3 jew NS5A minn iżolati kliniċi huma ppreżentati f'Tabella 6.

Tabella 6. Attività ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons għaddiena li fihom NS3 jew NS5A minn iżolati kliniċi tal-ġenotipi 1-6 tal-HCV

| Sottotip tal-HCV | Glecaprevir | | Pibrentasvir | |
|------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| | Għadd ta' iżolati kliniċi | EC ₅₀ medjan, nM (medda) | Għadd ta' iżolati kliniċi | EC ₅₀ medjan, nM (medda) |
| 1a | 11 | 0.08 (0.05 – 0.12) | 11 | 0.0009 (0.0006 – 0.0017) |
| 1b | 9 | 0.29 (0.20 – 0.68) | 8 | 0.0027 (0.0014 – 0.0035) |
| 2a | 4 | 1.6 (0.66 – 1.9) | 6 | 0.0009 (0.0005 – 0.0019) |
| 2b | 4 | 2.2 (1.4 – 3.2) | 11 | 0.0013 (0.0011 – 0.0019) |
| 3a | 2 | 2.3 (0.71 – 3.8) | 14 | 0.0007 (0.0005 – 0.0017) |
| 4a | 6 | 0.41 (0.31 – 0.55) | 8 | 0.0005 (0.0003 – 0.0013) |
| 4b | NA | NA | 3 | 0.0012 (0.0005 – 0.0018) |
| 4d | 3 | 0.17 (0.13 – 0.25) | 7 | 0.0014 (0.0010 – 0.0018) |
| 5a | 1 | 0.12 | 1 | 0.0011 |
| 6a | NA | NA | 3 | 0.0007 (0.0006 – 0.0010) |

| | | | | |
|----|----|----|---|--------|
| 6e | NA | NA | 1 | 0.0008 |
| 6p | NA | NA | 1 | 0.0005 |

NA = mhux disponibbli

Reżistenza

F'koltura taċ-ċelluli

Is-sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku f'NS3 jew f'NS5A magħzula f'koltura taċ-ċelloli jew importanti għall-klassi tal-inibitur kienu kkaratterizzati fenotipikament f'replikons.

Is-sostituzzjonijiet importanti għall-klassi tal-inibitur tal-protease tal-HCV fil-pożizzjonijiet 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, jew 170 f'NS3 ma kellhom ebda impatt fuq l-attività ta' glecaprevir. Is-sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 168 tal-aċidu amminiku f'NS3 ma kellhom l-ebda impatt fil-ġenotip 2, filwaqt li xi sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 168 naqqsu s-suxxettibilità għal glecaprevir b'sa 55 darba (ġenotipi 1, 3, 4), jew naqqsu s-suxxettibilità b' > 100 darba (ġenotip 6). Xi sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 156 naqqsu s-suxxettibilità għal glecaprevir (ġenotipi 1 sa 4) b' > 100 darba. Is-sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 80 tal-aċidu amminiku ma naqqsux is-suxxettibilità għal glecaprevir hlief għal Q80R fil-ġenotip 3a, li naqqsat is-suxxettibilità għal glecaprevir b'21 darba.

Sostituzzjonijiet waħdiena importanti għall-klassi tal-inibitur ta' NS5A fil-pożizzjonijiet 24, 28, 30, 31, 58, 92, jew 93 f'NS5A fil-ġenotipi 1 sa 6 ma kellhom l-ebda impatt fuq l-attività ta' pibrentasvir. B'mod speċifiku fil-ġenotip 3a, A30K jew Y93H ma kellhom l-ebda impatt fuq l-attività ta' pibrentasvir. Xi kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet fil-ġenotipi 1a u 3a (inkluża A30K+Y93H fil-ġenotip 3a) urew tnaqqis fis-suxxettibilità għal pibrentasvir. F'replikon ta' ġenotip 3b il-preżenza ta' polimorfismi K30 u M31 li jinstabu b'mod naturali fi NS5A naqqsu is-suxxettibilità għal pibrentasvir b'24 darba relattiv għall-attività ta' pibrentasvir f'replicon ta' ġenotip 3b.

Fi studji kliniċi

Studji fuq individwi adulti li qatt ma kienu hađu kura qabel u fuq individwi li kienu hađu kura qabel b'peginterferon (pegIFN), ribavirin (RBV) u/jew sofosbuvir, bi jew mingħajr ċirrożi

Tnejn u għoxrin mill-madwar 2,300 individwu li ngħataw Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa fi studji kliniċi registrazzjonali ta' Fażi 2 u 3 esperjenzaw falliment viroloġiku (2 b'infezzjoni tal-ġenotip 1, 2 b'infezzjoni tal-ġenotip 2, 18 b'infezzjoni tal-ġenotip 3).

Fost iż-żewġ individwi infettati bil-ġenotip 1 li esperjenzaw falliment viroloġiku, wiehed kellu s-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura A156V f'NS3 u Q30R/L31M/H58D f'NS5A, u wiehed kellu Q30R/H58D (filwaqt li Y93N kienet preżenti fil-linja bażi u wara l-kura) f'NS5A.

Fost iż-żewġ individwi infettati bil-ġenotip 2, ma kinux osservati sostituzzjonijiet emergenti mill-kura f'NS3 jew f'NS5A (il-polimorfizmu M31 f'NS5A kien preżenti fil-linja bażi u wara l-kura fiż-żewġ individwi).

Fost it-18-il individwu infettati bil-ġenotip 3 li ngħataw Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa, li esperjenzaw falliment viroloġiku, is-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura Y56H/N, Q80K/R, A156G, jew Q168L/R f'NS3 kienu osservati fi 11-il individwu. A166S jew Q168R kienu preżenti fil-linja bażi u wara l-kura f'5 individwi. F'16-il individwu kienu osservati s-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura M28G, A30G/K, L31F, P58T, jew Y93H f'NS5A, u 13-il individwu kellhom A30K (n=9) jew Y93H (n=5) fil-linja bażi u wara l-kura.

Studji fuq individwi adulti bi jew mingħajr ċirrożi kkumpensata li kienu hađu kura qabel b'inibituri tal-protease NS3/4A u/jew ta' NS5A

Għaxra mill-113-il individwu li ngħataw Maviret fl-istudju MAGELLAN-1 għal 12 jew għal 16-il ġimgħa esperjenzaw falliment viroloġiku. Fost l-10 individwi infettati bil-ġenotip 1 li kellhom falliment viroloġiku, is-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura V36A/M, R155K/T, A156G/T/V, jew

D168A/T f^{NS3} kienu osservati f⁷ individwi. Hamsa mill-10 kellhom kombinazzjonijiet ta' V36M, Y56H, R155K/T, jew D168A/E fl-NS3 fil-linja bażi u wara l-kura. L-individwi kollha infettati bil-ġenotip 1, li esperjenzaw falliment viroloġiku, kellhom sostituzzjoni ta' NS5A wahda jew aktar L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, tneħħija ta' P32, H58C/D, jew Y93H fil-linja bażi, bis-sostituzzjonijiet addizzjonali emergenti mill-kura M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, jew Y93H f^{NS5A} osservati f⁷ mill-individwi fil-hin tal-falliment.

Tlettax mill-177 individwu b'infazzjoni kronika tal-HCV GT1 (il-fallimenti viroloġiċi kollha kellhom infazzjoni ta' GT1a) li kienu ħadu trattament preċedenti b'inibitur ta' NS5A + SOF ittrattati b'Maviret fl-istudju B16-439 għal 12-il ġimgħa (9 minn 13) jew għal 16-il ġimgħa (4 minn 13) esperjenzaw falliment viroloġiku. Fost it-13-il falliment viroloġiku, sostituzzjonijiet ta' NS3 li ħargu mat-trattament ġew osservati f⁴ individwi fil-hin tal-falliment: A156V (n = 2) jew R155W + A156G (n = 2); 3 minn dawn l-4 individwi kellhom ukoll Q80K fil-linja bażi u fil-hin tal-falliment. Tnax mit-13-il falliment viroloġiku kellhom polimorfizmu wieħed jew aktar ta' NS5A osservat f'pożizzjonijiet distintivi ta' aċidi amminici (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, jew Y93H/N) fil-linja bażi, u 10 minn 13 żviluppaw sostituzzjonijiet addizzjonali f^{NS5A} (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) fil-hin tal-falliment tat-trattament.

Effett tal-polimorfizmi tal-aċidu amminiku fil-linja bażi tal-HCV fuq ir-rispons tal-kura

Twettqet analiżi miġbura ta' individwi adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u ta' individwi li kienu ħadu kura qabel b'pegylated interferon, ribavirin u/jew sofosbuvir, li nġhataw Maviret fl-istudji kliniċi ta' Fażi 2 u ta' Fażi 3, sabiex tiġi esplorata l-assoċjazzjoni bejn il-polimorfizmi tal-linja bażi u r-riżultat tal-kura u sabiex jiġu deskritti s-sostituzzjonijiet li dehru wara falliment viroloġiku. Il-polimorfizmi tal-linja bażi relattivi għal sekwenza ta' referenza speċifika għal sottotip fil-pożizzjonijiet 155, 156, u 168 tal-aċidu amminiku f^{NS3}, u 24, 28, 30, 31, 58, 92, u 93 f^{NS5A} kienu evalwati b'limitu ta' sejbien ta' 15% b'sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss. Instabu polimorfizmi tal-linja bażi f^{NS3} f^{1.1%} (9/845), 0.8% (3/398), 1.6% (10/613), 1.2% (2/164), 41.9% (13/31), u 2.9% (1/34) tal-individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, u 6 tal-HCV, rispettivament. Instabu polimorfizmi tal-linja bażi f^{NS5A} f^{26.8%} (225/841), 79.8% (331/415), 22.1% (136/615), 49.7% (80/161), 12.9% (4/31), u 54.1% (20/37) tal-individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, u 6 tal-HCV, rispettivament.

Ġenotip 1, 2, 4, 5, u 6: Il-polimorfizmi tal-linja bażi fil-ġenotipi 1, 2, 4, 5 u 6 ma kellhom l-ebda impatt fuq ir-riżultat tal-kura.

Ġenotip 3: Għall-individwi li rċevew il-kors rakkomandat (n=313), il-polimorfizmi tal-linja bażi f^{NS5A} (inkluż Y93H) jew f^{NS3} ma kellhomx impatt rilevanti fuq ir-riżultati tal-kura. L-individwi kollha (15/15) b'Y93H u 77% (17/22) b'A30K f^{NS5A} fil-linja bażi kisbu SVR12. Il-prevalenza globali ta' A30K u Y93H fil-linja bażi kienet ta' 7.0% u 4.8%, rispettivament. L-abilità li jiġi valutat l-impatt tal-polimorfizmi tal-linja bażi f^{NS5A} kienet limitata fost l-individwi b'ċirrozi li qatt ma kienu ħadu kura qabel u l-individwi esperjenzati bil-kura minhabba l-prevalenza baxxa ta' A30K (3.0%, 4/132) jew Y93H (3.8%, 5/132).

Cross-resistance

Dejta *in vitro* tindika li l-maġġoranza tas-sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza f^{NS5A} fil-pożizzjonijiet 24, 28, 30, 31, 58, 92, jew 93 tal-aċidu amminiku li jipprovdu reżistenza għal ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, jew velpatasvir baqgħu suxxettibbli għal pibrentasvir. Xi kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet f^{NS5A} f'dawn il-pożizzjonijiet urew tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal pibrentasvir. Glecaprevir kien kompletament attiv kontra sostituzzjonijiet f^{NS5A} assoċjati mar-reżistenza, filwaqt li pibrentasvir kien kompletament attiv kontra sostituzzjonijiet f^{NS3} assoċjati mar-reżistenza. Kemm glecaprevir kif ukoll pibrentasvir kienu kompletament attivi kontra sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal inibituri nucleotide u mhux nucleotide ta' NS5B.

Effikaċja klinika u sigurtà

Tabella 7 tiġbor fil-qosor l-istudji kliniċi mwettqa b'Maviret f'individwi adulti u adolexxenti b'infezzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 tal-HCV.

Tabella 7: Studji kliniċi mwettqa b'Maviret f'individwi b'Infezzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 tal-HCV

| Ġenotip (GT) | Studju kliniku | Sommarju tad-disinn tal-istudju |
|--|----------------------------|--|
| Individwi TN u PRS-TE mingħajr ċirrozi | | |
| GT1 | ENDURANCE -1 ^{a*} | Maviret għal 8 ġimgħat (n=351) jew għal 12-il ġimgħa (n=352) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=34) |
| GT2 | ENDURANCE -2 | Maviret (n=202) jew Placebo (n=100) għal 12-il ġimgħa |
| | SURVEYOR-2 ^b | Maviret għal 8 ġimgħat (n=199) jew għal 12-il ġimgħa (n=25) |
| GT3 | ENDURANCE -3 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=157) jew għal 12-il ġimgħa (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir għal 12-il ġimgħa (n=115) |
| | SURVEYOR-2 | Maviret għal 8 ġimgħat (TN biss, n=29) jew 12-il ġimgħa (n=76) jew 16-il ġimgħa (TE biss, n=22) |
| GT4, 5, 6 | ENDURANCE -4 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=121) |
| | ENDURANCE -5,6 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=75) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=32) |
| | SURVEYOR-2 ^c | Maviret għal 8 ġimgħat (n=58) |
| GT1-6 | VOYAGE-1 ^f | Maviret għal 8 ġimgħat (GT1, 2, 4, 5, u 6 u GT3 TN) (n=356) jew 16-il ġimgħa (GT3 TE biss) (n=6) |
| Individwi TN u PRS-TE b'ċirrozi | | |
| GT1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=146) |
| GT3 | SURVEYOR-2 ^d | Maviret għal 12-il ġimgħa (TN biss, n=64) jew 16-il ġimgħa (TE biss, n=51) |
| GT5, 6 | ENDURANCE -5,6 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=9) |
| GT1-6 | VOYAGE-2 ^f | Maviret għal 12-il ġimgħa (GT1, 2, 4, 5, u 6 u GT3 TN) (n=157) jew 16-il ġimgħa (GT3 TE biss) (n=3) |
| GT1-6 | EXPEDITION-8 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=343) (TN biss) |
| Individwi b'CKD tal-istadju 3b, 4 u 5 bi jew mingħajr ċirrozi | | |
| GT1-6 | EXPEDITION-4 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=104) |
| GT1-6 | EXPEDITION-5 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=84) jew 12-il ġimgħa (n=13) jew 16-il ġimgħa (n=4) |
| Individwi bi jew mingħajr ċirrozi li kienu hadu kura qabel b'inibitur ta' NS5A u/jew PI | | |
| GT1, 4 | MAGELLAN-1 ^e | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=66) jew għal 16-il ġimgħa (n=47) |
| GT1 | B16-439 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=78) jew 16-il ġimgħa (n=78) jew Maviret + RBV għal 12-il ġimgħa (n=21) ^g |
| Individwi ko-infettati b'HCV/HIV-1 bi jew mingħajr ċirrozi | | |
| GT1-6 | EXPEDITION-2 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=137) jew għal 12-il ġimgħa (n=16) |

| Riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliewi | | |
|---|-----------------------------|---|
| GT1-6 | MAGELLAN-2 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=100) |
| Individwi adolexxenti (12 sa < 18-il sena) | | |
| GT1-6 | DORA (Parti 1) ^a | Maviret għal 8 ġimgħat (n=44) jew għal 16-il ġimgħa (n=3) |

TN=qatt ma ħadu kura qabel, PRS-TE=ħadu kura qabel (tinkludi kura preċedenti li kienet tinkludi pegIFN (jew IFN), u/jew RBV u/jew sofosbuvir), PI=Inibitur tal-Protease, CKD=mard kroniku tal-kliewi

*a. ENDURANCE-1 kien jinkludi 33 individwu koinfettati bl-HIV-1. DORA kien jinkludi 3 individwi koinfettati bl-HIV-1.

b. GT2 minn SURVEYOR-2 Parti 1 u 2 – Maviret għal 8 ġimgħat (n=54) jew għal 12-il ġimgħa (n=25); GT2 minn SURVEYOR-2 Parti 4 - Maviret għal 8 ġimgħat (n=145).

c. GT3 mingħajr ċirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 1 u 2 - Maviret għal 8 ġimgħat (n=29) jew għal 12-il ġimgħa (n=54); GT3 mingħajr ċirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 3 - Maviret għal 12-il ġimgħa (n=22) jew għal 16-il ġimgħa (n=22).

d. GT3 b' ċirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 2 - Maviret għal 12-il ġimgħa (n=24) jew għal 16-il ġimgħa (n=4); GT3 b' ċirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 3 - Maviret għal 12-il ġimgħa (n=40) jew għal 16-il ġimgħa (n=47).

e. GT1, 4 minn MAGELLAN-1 Parti 1 – Maviret għal 12-il ġimgħa (n=22); GT1, 4 minn MAGELLAN-1 Parti 2 – Maviret għal 12-il ġimgħa (n=44) jew għal 16-il ġimgħa (n=47).

f. VOYAGE-1 u VOYAGE-2 kienu studji reġjonali Asjatiċi.

g. Maviret mhuwiex rakkomandat għal trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'esponiment preċedenti għall-inibituri ta' NS3/4A u/jew NS5A (ara sezzjoni 4.4).

Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum ġew imkejla matul l-istudji kliniċi billi ntuża t-test ta' Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verżjoni 2.0) b'limitu ta' kwantifikazzjoni aktar baxx (LLOQ) ta' 15 IU/mL (ħlief għal SURVEYOR-1 u SURVEYOR-2 li uża r-Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 b'LLOQ ta' 25 IU/mL). Rispons viroloġiku sostnut (SVR12), definit bħala HCV RNA ta' anqas minn LLOQ 12-il ġimgħa wara l-waqfien tal-kura, kien il-punt tat-tmiem primarju fl-istudji kollha għad-determinazzjoni tar-rata ta' kura tal-HCV.

Studji kliniċi fuq individwi bi jew mingħajr ċirrozi li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel

Mill-2,409 individwu adult b'mard tal-fwied ikkumpensat (bi jew mingħajr ċirrozi) ittrattati, li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir, l-età medjana kienet ta' 53 sena (medda: 19 sa 88); 73.3% qatt ma kienu ħadu kura qabel, 26.7% kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjoni li kienet tinkludi jew sofosbuvir, ribavirin u/jew peginterferon; 40.3% kellhom il-ġenotip 1 tal-HCV; 19.8% kellhom il-ġenotip 2 tal-HCV; 27.8% kellhom il-ġenotip 3 tal-HCV; 8.1% kellhom il-ġenotip 4 tal-HCV; 3.4% kellhom il-ġenotip 5-6 tal-HCV; 13.1% kellhom ≥65 sena; 56.6% kienu rġiel; 6.2% kienu Suwed; 12.3% kellhom ċirrozi; 4.3% kellhom indeboliment sever tal-kliewi jew mard renali tal-aħħar stadju; 20.0% kellhom indici tat-toqol tal-ġisem ta' mill-anqas 30 kg kull m²; 7.7% kellhom koinfezzjoni b'HIV-1 u l-livell medjan tal-HCV RNA fil-linja bażi kien ta' 6.2 log₁₀ IU/mL.

Tabella 8: SVR12 f'individwi adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u f'individwi adulti li kienu ħadu kura qabel^a b'peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir b'infezzjoni tal-ġenotip 1, 2, 4, 5 u 6 li rċevew it-tul rakkomandat (dejta miġbura flimkien minn ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, u EXPEDITION-1, 2^b, -4 u 8)

| | Ġenotip 1 | Ġenotip 2 | Ġenotip 4 | Ġenotip 5 | Ġenotip 6 |
|---|--------------------|--------------------|------------------|---------------|------------------|
| SVR12 f'individwi minghajr ċirroži | | | | | |
| 8 ġimġhat | 99.2% (470/474) | 98.1% (202/206) | 95.2% (59/62) | 100% (2/2) | 92.3% (12/13) |
| Riżultat għal individwi minghajr SVR12 | | | | | |
| VF waqt il-kura | 0.2% (1/474) | 0% (0/206) | 0% (0/62) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Rikaduta ^c | 0% (0/471) | 1.0% (2/204) | 0% (0/61) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Ohrajn ^d | 0.6% (3/474) | 1.0% (2/206) | 4.8% (3/62) | 0% (0/2) | 7.7% (1/13) |
| SVR12 f'individwi b'ċirroži | | | | | |
| 8 ġimġhat | 97.8% (226/231) | 100% (26/26) | 100% (13/13) | 100% (1/1) | 100% (9/9) |
| 12-il ġimġha | 96.8% (30/31) | 90.0% (9/10) | 100% (8/8) | --- | 100% (1/1) |
| Riżultat għal individwi minghajr SVR12 | | | | | |
| VF waqt il-kura | 0% (0/262) | 0% (0/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Rikaduta ^c | 0.4% (1/256) | 0% (0/35) | 0% (0/20) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Ohrajn ^d | 1.9% (5/262) | 2.8% (1/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |

VF= falliment viroloġiku

a. Il-perċentwal ta' individwi b'esperjenza ta' kura preċedenti b'PRS huwa 26%, 14%, 24%, 0%, u 13% għall-ġenotipi 1, 2, 4, 5, u 6, rispettivament. Hadd mill-individwi b'GT5 ma kien TE-PRS, u 3 individwi b'GT6 kienu TE-PRS.

b. Jinkludi total ta' 154 individwi koinfettati b'HIV-1 f'ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2 li rċeviet it-tul irrakkomandat

c. Rikaduta hija definita bħala HCV RNA \geq LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

d. Jinkludi individwi li waqqfu l-kura minhabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

Mill-individwi infettati bil-ġenotip 1, 2, 4, 5, jew 6 b'mard renali tal-aħħar stadju rreġistrati f'EXPEDITION-4, 97.8% (91/93) kisbu SVR12 bl-ebda falliment viroloġiku.

Studju kliniku f'individwi infettati bil-ġenotip 5 jew 6

ENDURANCE-5,6 kien studju open-label ta' 84 individwu adult TN jew TE-PRS infettati b'HCV GT5 (N=23) jew 6 (N=61). Individwi minghajr ċirroži rċievew Maviret għal 8 ġimġhat, u individwi b'ċirroži kkumpensata rċievew Maviret għal 12-il ġimġha. Mill-84 individwu ttrattat, l-età medjana kienet ta' 59 sena (firxa 24-79); 27% kellhom HCV ġenotip 5, 73% kellhom HCV ġenotip 6; 54% kienu nisa, 30% kienu Bojod, 68% kienu Asjatiċi; 90% kienu HCV TN; 11% kellhom ċirroži kkumpensata.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 97.6% (82/84). Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 95.7% (22/23) għal individwi infettati b'GT5 u 98.4% (60/61) għal individwi infettati b'GT6. Individwu wiehed TN infettat b'GT5 minghajr ċirroži esperjenza rikaduta, u individwu wiehed TN infettat b'GT6 b'ċirroži kkumpensata esperjenza falliment viroloġiku waqt it-trattament.

Individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 1, 2, 4, 5, jew 6 b'ċirroži li rċievew Maviret għal 8 ġimġhat Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Maviret mogħti għal 8 ġimġhat lil individwi adulti GT 1, 2, 4, 5 jew 6 li qatt ma kienu hađu kura qabel u kellhom ċirroži kkumpensata kienu vvalutati fi studju b'fergħa waħda open-label (EXPEDITION-8).

Mill-280 individwi ttrattati, l-età medjana kienet ta' 60 sena (firxa: 34 sa 88); 81.8% kellhom ġenotip HCV 1, 10% kellhom ġenotip HCV 2, 4.6% kellhom ġenotip HCV 4, 0.4% kellhom ġenotip HCV 5; 3.2% kellhom ġenotip HCV 6; 60% kienu irġiel; 9.6% kienu Suwed.

Ir-rata totali ta' SVR12 kienet 98.2% (275/280). Ma kienx hemm fallimenti viroloġiċi .

Individwi b'infazzjoni bil-ġenotip 3

L-effikaċja ta' Maviret f'individwi b'infazzjoni kronika tal-ġenotip 3 tal-epatite C, li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir kienet murija fl-istudji kliniċi ENDURANCE-3 (adulti li qatt ma ħadu kura qabel, mingħajr ċirrozi), EXPEDITION-8 (adulti li qatt ma ħadu trattament qabel, b'ċirrozi), u SURVEYOR-2 Parti 3 (individwi adulti bi u mingħajr ċirrozi u/jew li kienu ħadu kura qabel).

ENDURANCE-3 kien studju parzjalment *randomised, open-label*, ikkontrollat bis-sustanza attiva f'individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 3 li qatt ma kienu ħadu kura qabel. L-individwi kienu magħżula b'mod aleatorju (2:1) jew għal Maviret għal 12-il ġimgha jew għall-kombinazzjoni ta' sofosbuvir u daclatasvir għal 12-il ġimgha; suċċessivament l-istudju inkluda t-tielet grupp (li ma kienx randomizzat) b'Maviret għal 8 ġimghat. EXPEDITION-8 kien studju bi grupp wiehed, *open-label* f'individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u b'ċirrozi kkompensata u infazzjoni ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 li rċievw Maviret għal 8 ġimghat. SURVEYOR-2 Parti 3 kien studju *open-label* li vvaluta l-effikaċja ta' Maviret f'individwi li kienu ħadu trattament qabel b'infazzjoni ta' ġenotip 3 mingħajr ċirrozi u b'ċirrozi kkompensata għal 16-il ġimgha. Fost l-individwi li kienu ħadu kura qabel, 46% (42/91) fallelw kors ta' kura preċedenti li kien fih sofosbuvir.

Tabella 9: SVR12 f'individwi infettati bil-ġenotip 3, mingħajr ċirrozi, li qatt ma kienu ħadu kura qabel (ENDURANCE-3)

| SVR | Maviret 8 ġimghat N=157 | Maviret 12-il ġimgha N=233 | SOF+DCV 12-il ġimgha N=115 |
|---|---|-------------------------------|----------------------------------|
| | 94.9% (149/157) | 95.3% (222/233) | 96.5% (111/115) |
| | Differenza bejn il-kuri -1.2%; Intervall ta' kunfidenza ta' 95% (-5.6% sa 3.1%) | | |
| | Differenza bejn il-kuri -0.4%; Intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% (-5.4% sa 4.6%) | | |
| Riżultat għal individwi mingħajr SVR12 | | | |
| VF waqt il-kura | 0.6% (1/157) | 0.4% (1/233) | 0% (0/115) |
| Rikaduta ¹ | 3.3% (5/150) | 1.4% (3/222) | 0.9% (1/114) |
| Oħrajn ² | 1.3% (2/157) | 3.0% (7/233) | 2.6% (3/115) |

¹ Rikaduta hija definita bħala HCV RNA \geq LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

² Jinkludi individwi li waqqfu l-kura minħabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

F' analiżi miġbura ta' pazjenti adulti mingħajr ċirrozi u li qatt ma ħadu kura (inkluż data ta' Fażi 2 u 3) fejn l-SVR12 ġie vvalutat skont il-preżenza tal-linja bazi A30K, inkisbet rata ta' SVR12 numerikament aktar baxxa f'pazjenti b'A30K ittrattati għal 8 ġimghat meta mqabbla ma' dawk ittrattati għal 8 ġimghat meta mqabbla ma' dawk ittrattati għal 12-il ġimgha [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

Tabella 10: SVR12 f'individwi infettati bil-ġenotip 3 bi jew mingħajr ċirrozi (SURVEYOR-2 Parti 3 u EXPEDITION-8)

| | Qatt ma ħadu trattament qabel b'ċirrozi | Qatt ma ħadu trattament qabel b'ċirrozi | Ħadu kura qabel bi jew mingħajr ċirrozi |
|---|---|---|--|
| | Maviret 8 ġimghat (N=63) | Maviret 12-il ġimgha (N=40) | Maviret 16-il ġimgha (N=69) |
| SVR | 95.2% (60/63) | 97.5% (39/40) | 95.7% (66/69) |
| Riżultat għal individwi mingħajr SVR12 | | | |
| VF waqt il-kura | 0% (0/63) | 0% (0/40) | 1.4% (1/69) |

| | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Rikaduta ^a | 1.6% (1/62) | 0% (0/39) | 2.9% (2/68) |
| Ohrajn ^b | 3.2% (2/63) | 2.5% (1/40) | 0% (0/69) |
| SVR skont l-istatus tač-čirroži | | | |
| L-Ebda Čirroži | NA | NA | 95.5% (21/22) |
| Čirroži | 95.2% (60/63) | 97.5% (39/40) | 95.7% (45/47) |

a. Rikaduta hija definita bhala HCV RNA \geq LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

b. Jinkludi individwi li waqfqu l-kura minhabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

Mill-individwi infettati bil-ġenotip 3 b'mard renali tal-aħħar stadju rreġistrati f'EXPEDITION-4, 100% (11/11) kisbu SVR12.

Individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 3b

GT3b huwa sottotip irrapurtat f'numru relattivament żgħir ta' pazjenti infettati b'HCV fič-Ċina u fi ftit pajjiži tan-nofsinhar u x-xlokk tal-Asja, iżda rarament barra dan ir-reġjun. L-istudji VOYAGE-1 u VOYAGE-2 saru fič-Ċina, Singapor u l-Koreja t'Isfel f'individwi adulti ta' ġenotip 1-6 ta' HCV mingħajr čirroži (VOYAGE-1) jew b'čirroži kkumpensata (VOYAGE-2) li kienu għadhom qatt ma ħadu kura (TN) jew li kienu ħadu kura b'kombinazzjonijiet ta' interferon, peg interferon, ribavirin u/jew sofosbuvir (TE-PRS). L-individwi kollha mingħajr čirroži jew b'čirroži kkumpensata rčievew Maviret għal 8 jew 12-il ġimġha, rispettivament, bl-eččezjoni ta' individwi GT3 TE-PRS li rčievew Maviret għal 16-il ġimġha. B'mod ġenerali r-rati ta' SVR12 kienu 97.2% (352/362) u 99.4% (159/160) f'VOYAGE-1 u VOYAGE-2, rispettivament.

Fost l-individwi GT3b mingħajr čirroži, rata SVR12 numerikament aktar baxxa ta' 58.3% (7/12) [62.5% (5/8) għal individwi TN u 50% (2/4) għal individwi TE-PRS] ġiet osservata meta pparagunata ma' individwi GT3a mingħajr čirroži (92.9% (13/14)). Tliet individwi GT3b TN esperjenzaw rikaduta u żewġ individwi GT3b TE-PRS esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura. Fost l-individwi b'čirroži kkumpensata, b'mod ġenerali r-rata SVR12 għal individwi GT3b kienet 87.5% (7/8) [85.7% (6/7) għal individwi TN u 100% għal individwi TE-PRS] u 100% (6/6) għal individwi GT3a infettati. Individwu GT3b wiehed esperjenza rikaduta.

Rata ta' SVR12 ġenerali mill-istudji kliniċi f'individwi adulti li kienu għadhom qatt ma ħadu kura qabel jew kienu ħadu kura qabel b'čirroži jew mingħajrha

F'individwi li qatt ma ħadu kura qabel (TN) jew li ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' interferon, peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir (TE-PRS) li rčievew it-tul rakkomandat tal-kura, 97.5% (1,395/1,431) kisbu SVR12 b'mod ġenerali, filwaqt li 0.2% (3/1,431) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.9% (12/1,407) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TN jew TE-PRS b'čirroži kkumpensata li rčievew it-tul rakkomandat, 97.1% (431/444) kisbu SVR12 (fosthom 97.7% [335/343] ta' individwi TN kisbu SVR12), filwaqt li 0.2% (1/444) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.9% (4/434) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TN mingħajr čirroži li rčievew it-tul rakkomandat ta' 8 ġimġhat, 97.5% (749/768) kisbu SVR12, filwaqt li 0.1% (1/768) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.7% (5/755) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TE-PRS mingħajr čirroži li rčievew it-tul irrakkomandat, 98.2% (215/219) kisbu SVR12, filwaqt li 0.5% (1/219) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 1.4% (3/218) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

Il-preżenza ta' koinfazzjoni bl-HIV-1 ma kellhiex impatt fuq l-effikaċja. Ir-rata SVR12 f'individwi TN jew TE-PRS koinfettati b'HCV / HIV-1 ikkurati għal 8 jew 12-il ġimġha (mingħajr čirroži u b'čirroži kkumpensata, rispettivament) kienet ta' 98.2% (165/168) minn ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2. Individwu wiehed esperjenza falliment viroloġiku waqt il-kura (0.6%, 1/168) u l-ebda individwu ma rkada (0%, 0/166).

Studju kliniku f'riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliewi

MAGELLAN-2 kien studju *open-label* fost grupp wiehed ta' pazjenti fejn 100 individwu adult infettati bil-HCV GT1 6 mingħajr ċirrozi wara trapjant tal-fwied jew il-kliewi rċevew Maviret għal 12-il ġimgħa. L-istudju kien jinkludi individwi li ma kellhomx trattament ta' HCV jew li kellhom esperjenza fit-trattament għal kombinazzjonijiet ta' interferon (peg) interferon, ribavirin u / jew sofosbuvir, bl-eċċezzjoni ta' suġġetti infettati bil-GT3 li kienu kollha nieqsa mit-trattament.

Mill-100 individwu kkurati, l-età medjana kienet ta' 60 sena (medda ta' bejn 39 u 78); 57% kellhom HCV ġenotip 1, 13% kellhom HCV ġenotip 2, 24% kellhom HCV ġenotip 3, 4% kellhom HCV ġenotip 4, 2% kellhom HCV ġenotip 6; 75% kienu rġiel; 8% kienu l-Iswed; 66% ma kellhomx trattament ta' HCV; hadd ma kellu ċirrozi u 80% kellhom stat ta' fibrozi bażi ta' F0 jew F1; 80% tas-suġġetti kienu trapjanti wara l-fwied u 20% kienu wara trapjant tal-kliewi. L-immunosoppressanti permessi għall-ġhoti fl-istess hin kienu ciclosporin ≤ 100 mg / jum, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprine, mycophenolic acid, prednisone, u prednisolone.

Ir-rata ġenerali SVR12 fis-suġġetti ta' wara t-trapjant kienet ta' 98.0% (98/100). Kien hemm rikaduta wahda u ma kienx hemm falliment viroloġiku fit-trattament.

Studju kliniku f'individwi b'indeboliment tal-kliewi

EXPEDITION-5 kien studju *open-label* f' 101 individwu adult infettati b'HCV GTI-6 mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata u marda kronika tal-kliewi (CKD, chronic kidney disease) ta' stadju 3b, 4, jew 5. L-individwi kienu jew qatt ma ħadu t-trattament qabel jew li kellhom esperjenza bi trattament b' kombinazzjonijiet ta' (peg) interferon, ribavirin, u/jew sofosbuvir u rċevew Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa skont id-durati tat-trattament approvati.

Mill-101 individwu ttrattati, l-età medjana kienet ta' 58 sena (medda ta' 32-87); 53% kellhom HCV ġenotip 1; 27% kellhom HCV ġenotip 2; 15% kellhom HCV ġenotip 3; 4% kellhom HCV ġenotip 4; 59% kienu rġiel; 73% kienu Bojod; 80% qatt ma kienu ħadu t-trattament għall-HCV; 13% kellhom ċirrozi u 65% kellhom stat tal-fibrozi fil-linja bażi ta' F0 jew F1; 7% kienu CKD stadju 3b; 17% kienu CKD Stadju 4, u 76% kienu CKD Stadju 5 (kollha rċevew dijalisi); 84 individwu rċevew 8 ġimgħat ta' trattament, 13-il individwu rċevew 12-il ġimgħa ta' trattament, u 4 individwi rċevew 16-il ġimgħa ta' trattament.

Ir-rata ta' SVR12 globali kienet ta' 97% (98/101). Ma kien hemm l-ebda falliment viroloġiku.

Kemm Idum ir-rispons viroloġiku sostnut

Fi studju ta' segwitu fit-tul (M13-576), 99.5% (374/376) tal-individwi adulti li kienu kisbu SVR12 fi studji kliniċi preċedenti ta' Maviret żammew SVR sal-aħħar żjara ta' segwitu tagħhom (tul ta' żmien medjan tas-segwitu: 35.5 xhur): 100%, 99.6%, u 95.8% tal-individwi li kienu rċevew terapija b'Maviret għal 8, 12 u 16-il ġimgħa, rispettivament. Fost iż-2 individwi li ma żammewx SVR, wiehed esperjenza rikaduta tardiva 390 jum wara t-terapija b'Maviret, u l-individwu l-iehor esperjenza infezzjoni mill-ġdid b'ġenotip ta' HCV differenti.

Anzjani

L-istudji kliniċi ta' Maviret kienu jinkudu 328 pazjent li kellhom 65 sena u aktar (13.8% tan-numru totali ta' individwi). Ir-rati ta' rispons osservati f'pazjenti li kellhom ≥ 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti li kellhom < 65 sena, fil-gruppi kollha ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

DORA (Parti 1) kien studju *open-label* biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja fl-adolesxenti minn età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena li rċevew Maviret 300 mg/120 mg (tliet 100 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita), għal 8, jew 16-il ġimgħa. Ġew irregistrati 47 individwu f'DORA (Parti 1). L-età medjana kienet 14-il sena (medda: 12 sa 17); 79 % kellhom HCV ġenotip 1, 6 % kellhom HCV ġenotip 2, 9 % kellhom HCV ġenotip 3, 6 % kellhom HCV ġenotip 4; 55 % kienu nisa; 11 % kienu

Suwed; 77 % qatt ma kienu ħadu kura qabel għal HCV; 23 % kienu ħadu kura qabel b'interferon; 4 % kellhom koinfezzjoni tal-HIV; hadd ma kellu ċirrozi; il-piż medju kien 59 kg (medda: 32 sa 109 kg).

Ir-rata SVR12 globali kienet 100 % (47/47). L-ebda individwu ma esperjenza falliment viroloġiku.

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-granijiet ta' Maviret għad-*data* tal-istudji kliniċi minn Parti 2 ta' DORA, li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja tad-dożagġ ibbażat fuq il-piż tal-granijiet ta' Maviret għal 8, 12 jew 16-il ġimgħa fi 80 tifel u tifla minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Maviret huma pprovduti f'Tabella 11.

Tabella 11: Proprietajiet farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Maviret f'individwi adulti b'saħħithom

| | Glecaprevir | Pibrentasvir |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Assorbiment | | |
| T _{max} (h) ^a | 5.0 | 5.0 |
| Effett ta' ikla (meta mqabbel mas-sawm) ^b | ↑ 83-163% | ↑ 40-53% |
| Distribuzzjoni | | |
| % Li jehel mal-proteini tal-plażma tal-bniedem | 97.5 | > 99.9 |
| Proporzjon demm għall-plażma | 0.57 | 0.62 |
| Bijotrasformazzjoni | | |
| Bijotrasformazzjoni | sekondarju | xejn |
| Eliminazzjoni | | |
| Rotta prinċipali ta' eliminazzjoni | Eskrezzjoni biljari | Eskrezzjoni biljari |
| t _{1/2} (h) fiss | 6 - 9 | 23 - 29 |
| % tad-doża mneħħija fl-awrina ^c | 0.7 | 0 |
| % tad-doża mneħħija fl-ippurgar ^c | 92.1 ^d | 96.6 |
| Trasport | | |
| Substrat tat-trasportatur | P-gp, BCRP, u OATP1B1/3 | P-gp u mhux eskluża l-BCRP |

a. T_{max} medjan wara doži waħdiena ta' glecaprevir u pibrentasvir f'individwi b'saħħithom.

b. Esponiment sistemiku medju b'ikliet b'kontenut moderat sa għoli ta' xaham.

c. Għoti ta' doża waħda ta' [¹⁴C]glecaprevir jew [¹⁴C]pibrentasvir fi studji tal-bilanċ tal-massa.

d. Il-metaboliti ossidattivi jew il-prodotti sekondarji tagħhom kienu jammontaw għal 26% tad-doża radjuattiva. Ma kienu osservati l-ebda metaboliti ta' glecaprevir fil-plażma.

F'pazjenti b'infezzjoni kronika tal-epatite Ċ mingħajr ċirrozi, wara 3 ijiem ta' monoterapija jew bi glecaprevir 300 mg fil-ġurnata (N=6) jew pibrentasvir 120 mg fil-ġurnata (N=8) waħdu, il-valuri ġeometriċi medji tal-AUC₂₄ kienu 13,600 ng·h/mL għal glecaprevir u 459 ng·h/mL għal pibrentasvir. L-istima tal-parametri farmakokinetiċi li jużaw mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għandha inċertezza inerenti minhabba nuqqas ta' linearità fid-doża u interazzjoni bejn glecaprevir u pibrentasvir. Abbażi ta' mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal Maviret f'pazjenti b'epatite Ċ kronika, il-valuri tal-AUC₂₄ fissi għal glecaprevir u pibrentasvir kienu 4,800 u 1,430 ng·h/mL f'individwi mingħajr ċirrozi (N=1,804), u 10,500 u 1,530 ng·h/mL f'individwi b'ċirrozi (N=280), rispettivament, Meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom (N=230), l-istimi tal-popolazzjoni għall-AUC_{24,ss} kienu simili (differenza ta' 10%) għal glecaprevir u 34% aktar baxxi għal pibrentasvir f'pazjenti infettati bl-HCV mingħajr ċirrozi.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC ta' glecaprevir żdiedet b'mod akbar milli proporzjonali għad-doża (1,200 mg QD kellha esponiment 516 darba aktar għoli minn 200 mg QD) li tista' tkun relatata mas-saturazzjoni tat-trasportaturi tal-uptake u l-effluss.

L-AUC ta' pibrentasvir żdiedet b'mod akbar milli proporzjonali għad-doża f'doži sa 120 mg, (żieda ta' aktar minn 10 darbiet fl-esponiment b'doża ta' 120 mg QD meta mqabbel ma' 30 mg QD), iżda wriet farmakokinetika lineari b'doži ta' ≥ 120 mg. Iż-żieda mhux lineari fl-esponiment b'doži ta' < 120 mg tista' tkun relatata mas-saturazzjoni tat-trasportaturi tal-effluss.

Il-bijodisponibilità ta' pibrentasvir meta jingħata flimkien ma' glecaprevir hija 3 darbiet aktar minn ta' pibrentasvir waħdu. Glecaprevir huwa affettwat inqas mill-għoti flimkien ma' pibrentasvir.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza/etniċità

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret abbażi tar-razza jew l-etniċità.

Sess/piż

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret abbażi tas-sess tal-persuna jew piżijiet tal-ġisem ≥ 45 kg.

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti anzjani. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV uriet li fil-medda ta' etajiet (12 sa 88 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal glecaprevir jew pibrentasvir.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret fit-tfal ta' 12-il sena u ikbar jew li jiżnu tal-anqas 45 kg. L-esponiment ta' glecaprevir u pibrentasvir fl-adolesxenti minn età 12 sa < 18 -il sena kien komparabbli ma' dak fl-adulti minn studji ta' Fażi 2/3.

Maviret huwa disponibbli bħala formulazzjoni ta' granijiet għat-tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu minn 12 kg sa inqas minn 45 kg u d-doża tiġi ddeterminata abbażi tal-piż tal-ġisem. It-tfal li jiżnu 45 kg jew aktar għandhom jużaw il-formulazzjoni tal-pilloli. Peress li l-formulazzjonijiet għandhom profili ta' farmakokinetika differenti, il-pilloli u l-granijiet miksiya mhumiex interkambjabbli.

Il-farmakokinetika ta' glecaprevir u pibrentasvir ma gietx determinata fit-tfal b'età ta' < 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg.

Indeboliment tal-kliwi

L-AUC ta' glecaprevir u pibrentasvir żdiedu b' $\leq 56\%$ f'pazjenti mhux infettati bl-HCV, li kellhom indeboliment hafif, moderat, sever jew tal-aħħar stadju u li ma kinux fuq dijaliżi, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' glecaprevir u pibrentasvir kienu simili bi jew mingħajr dijaliżi (differenza ta' $\leq 18\%$) f'individwi mhux infettati bl-HCV dipendenti fuq dijaliżi. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' individwi infettati bl-HCV, kienu osservati AUC 86% oghla ta' glecaprevir u 54% oghla ta' pibrentasvir għal individwi b'mard renali tal-aħħar stadju, bi jew mingħajr dijaliżi, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali. Jistgħu jkunu mistennija żidiet akbar meta titqies il-konċentrazzjoni mhux imwahnha.

B'mod ġenerali, il-bidliet fl-esponimenti ta' Maviret f'individwi infettati bl-HCV, b'indeboliment renali bi jew mingħajr dijaliżi, ma kinux klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied

Fid-doża klinika, meta mqabbel ma' individwi mhux infettati bl-HCV b'funzjoni tal-fwied normali, l-AUC ta' glecaprevir kienet 33% oghla f'individwi Child-Pugh A, 100% oghla f'individwi Child-Pugh B, u żdiedet għal 11-il darba oghla f'individwi Child-Pugh C. L-AUC ta' pibrentasvir kienet simili f'individwi Child-Pugh A, 26% oghla f'individwi Child-Pugh B, u 114% oghla f'individwi Child-Pugh C. Jistghu jkunu mistennija żidiet akbar meta titqies il-koncentrazzjoni mhux imwahhla.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li wara l-għoti ta' Maviret f'individwi infettati bl-HCV b'ċirrozi kkompensata, l-esponiment ta' glecaprevir kien madwar id-doppju u l-esponiment ta' pibrentasvir kien simili għal dak f'individwi infettati bl-HCV mingħajr ċirrozi. Il-mekkanizmu għad-differenzi bejn l-esponiment ta' glecaprevir f'pazjenti b'epatite Ċ kronika bi jew mingħajr ċirrozi mhux magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Glecaprevir u pibrentasvir ma kinux ġenotossiċi f'sensiela ta' testijiet *in vitro* jew *in vivo*, inkluża l-mutaġenicità batterika, l-aberrazzjoni tal-kromożoni billi ntużaw limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem u testijiet *in vivo* fuq mikronuklei tal-annimali gerriema. Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer bi glecaprevir u pibrentasvir.

Ma kinux osservati effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità tal-mara jew tar-raġel, jew l-iżvilupp bikri tal-embriju fl-annimali gerriema b'doži sal-ogħla doża ttestjata. L-esponimenti sistemici (AUC) għal glecaprevir u pibrentasvir kienu madwar 63 u 102 darba oghla, rispettivament, mill-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fuq annimali, ma kinux osservati effetti ħżiena fuq l-iżvilupp meta l-komponenti ta' Maviret ingħataw separatament waqt organoġenisi b'esponimenti sa 53 darba (firien; glecaprevir) jew 51 u 1.5 darba (grieden u fniek, rispettivament; pibrentasvir) tal-esponimenti fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' Maviret. It-tossiċità materna (anoressija, piż tal-ġisem aktar baxx, u żieda aktar baxxa fil-piż tal-ġisem) flimkien ma' xi effetti tossiċi fuq l-embriju/fetu (żieda fit-telf wara l-impjant u fin-numru ta' risorbimenti u tnaqqis fil-piż medju tal-ġisem tal-fetu), ma ppermettietx l-evalwazzjoni ta' glecaprevir fil-fniek f'esponimenti klinici. Ma kienx hemm effetti fuq l-iżvilupp bl-ebda wiehed mill-komposti fi studji tal-iżvilupp waqt jew wara t-twelid ta' annimali gerriema li fihom l-esponimenti sistemici tal-omm (AUC) għal glecaprevir u pibrentasvir kienu madwar 47 u 74 darba, rispettivament, tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata. Glecaprevir mhux mibdul kien il-komponent prinċipali osservat fil-ħalib ta' firien ireddgħu, mingħajr effett fuq il-frieħ imreddgħa. Pibrentasvir kien l-uniku komponent osservat fil-ħalib ta' firien ireddgħu, mingħajr effett fuq il-frieħ.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone (Type K 28)
Vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate
Silica, colloidal anhydrous
Propylene glycol monocaprylate (Type II)
Croscarmellose sodium
Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola

Hypromellose 2910 (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide
Macrogol 3350
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji tal-PVC/PE/PCTFE fojl tal-aluminju.
Pakkett li fih 84 (4 kartuni ta' 21 pillola) pillola miksjin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1213/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 50 mg/20 mg granijiet miksija f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas fih 50 mg ta' glecaprevir u 20 mg ta' pibrentasvir.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas ta' granijiet miksija fih 26 mg lactose (bħala monohydrate) u 4 mg propylene glycol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet miksija

Granijiet roża u sofor.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-granijiet miksija ta' Maviret huma indikati għall-kura ta' infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) fit-tfal minn età ta' 3 snin u ikbar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4. u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Maviret għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV.

Pożoloġija

Tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu minn 12 kg sa inqas minn 45 kg
It-tul rakkomandat tal-kura b'Maviret għal pazjenti infettati bil-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 tal-HCV b'mard tal-fwied ikkumpensat (bi jew mingħajr ċirrozi) huwa pprovdut f'Tabella 1 u f'Tabella 2. In-numru ta' qratas u d-doża bbażata fuq il-piż tal-ġisem għat-tfal huma murija f'Tabella 3. Il-qratas għandhom jittieħdu flimkien, mal-ikel darba kuljum.

Tabella 1: Tul rakkomandat tal-kura b'Maviret għal pazjenti mingħajr terapija preċedenti għall-HCV

| Ġenotip | Tul rakkomandat tal-kura | |
|---------------------|--------------------------|-----------|
| | L-ebda ċirrozi | Ċirrozi |
| GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 8 ġimghat | 8 ġimghat |

Tabella 2: Tul rakkomandat tal-kura b'Maviret għal pazjenti li fallelw terapija preċedenti b'peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, jew sofosbuvir + ribavirin

| Ġenotip | Tul rakkomandat tal-kura |
|---------|--------------------------|
|---------|--------------------------|

| | L-ebda ċirroži | Ċirroži |
|--------------|----------------|--------------|
| GT 1, 2, 4-6 | 8 ġimgħat | 12-il ġimgħa |
| GT 3 | 16-il ġimgħa | 16-il ġimgħa |

Għall-pazjenti li fallelw terapija preċedenti b'inibitur ta' NS3/4A u/jew ta' NS5A, ara sezzjoni 4.4.

Tabella 3: Doża rakkomandata għal tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena

| Piż tat-tifel/tifla (kg) | Numru ta' qratas darba kuljum (glecaprevir + pibrentasvir) |
|--------------------------|--|
| ≥ 12 sa < 20 kg | 3 qratas (150 mg + 60 mg) |
| ≥ 20 sa < 30 kg | 4 qratas (200 mg + 80 mg) |
| ≥ 30 sa < 45 kg | 5 qratas (250 mg + 100 mg) |

Għandha tintuża d-doża għall-adulti tal-pilloli ta' Maviret fi tfal li jiżnu 45 kg jew aktar. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-pilloli miksija b'rita ta' Maviret għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Doża maqbuża

F'każ li tinqabeż doża ta' Maviret, id-doża preskritta tista' tittiehed sa 18-il siegħa wara l-hin li suppost kellha tittiehed. Jekk ikunu għaddew aktar minn 18-il siegħa minn x'hin Maviret jittiehed is-soltu, id-doża maqbuża **m'għandhiex** tittiehed u l-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss skont l-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jiddux doża doppja.

Jekk isehh rimettar fi żmien 3 sigħat mit-teħid tad-doża, għandha tittiehed doża addizzjonali ta' Maviret. Jekk ir-rimettar isehh aktar minn 3 sigħat wara t-teħid tad-doża, mhijiex meħtieġa doża addizzjonali ta' Maviret.

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliwi, inkluzi pazjenti fuq dijalisi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A). Maviret mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, u 5.2).

Pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied jew kliwi

Ġie evalwat perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa u huwa rakkomandat fi riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliwi bi jew mingħajr ċirroži (ara sezzjoni 5.1). Għandha tiġi kkunsidrata kura ta' 16-il ġimgħa f'pazjenti infettati bil-ġenotip 3 li kienu ħadu kura preċedenti b'peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, jew sofosbuvir + ribavirin.

Pazjenti b'koinfezzjoni tal-HIV-1

Segwi r-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ f'Tabelli 1 u 2. Għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ b'sustanzi antivirali tal-HIV, irreferi għal sezzjoni 4.5.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Maviret fit-tfal ta' taħt it-3 snin jew li jiżnu taħt it-12-il kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli. It-tfal li jiżnu 45 kg jew aktar għandhom jużaw il-formulazzjoni tal-pilloli. Peress li l-formulazzjonijiet għandhom profili ta' farmakokinetika

differenti, il-pilloli u l-granijiet miksija mhumiex interkambjabbli. Għalhekk huwa meħtieġ kors sħiħ ta' trattament bl-istess formulazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

- Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jieħdu d-doża rakkomandata ta' Maviret mal-ikel darba kuljum.
- Il-granijiet għad-doża totali ta' kuljum (il-kontenut sħiħ tan-numru meħtieġ ta' qratas, granijiet roża u sofor) għandhom jitferrxu fuq ammont żgħir ta' ikel artab b'kontenut ta' ilma baxx li jehel ma' kuċċarina u li jista' jinbela' mingħajr ma wiehed jomogħdu (eż., butir tal-karawett, pejst tal-ġellewż taċ-ċikkulata, ġobon artab/kremuż, ġamm oħxon, jew jogurt Grieg).
- Likwidi jew ikel li jkattu jew jizolqu mill-kuċċarina m'għandhomx jintużaw peress li l-medicina tista' ddub malajr u ssir inqas effettiva.
- It-taħlita tal-ikel u l-granijiet għandha tinbela' immedjatament; il-granijiet m'għandhomx jifarrku u l-pazjent m'għandux jomgħodhom.
- Il-granijiet ta' Maviret m'għandhomx jingħataw permezz ta' tubi tat-tmiġ enterali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.2).

L-użu konkomitanti ma' prodotti li fihom atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilate, prodotti li fihom ethinyl oestradiol, indutturi b'saħħithom tal-P-gp u ta' CYP3A (eż., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, u primidone) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Waqt u wara kura b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett, kienu rrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), xi wħud minnhom fatali. Għandu jsir eżami għall-HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura. Il-pazjenti koinfettati bl-HBV/HCV huma f'riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV u, għalhekk, għandhom jiġu mmonitorjati u ġestiti skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Indeboliment tal-fwied

Maviret mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 5.2).

Pazjenti li fallaw kors ta' kura preċedenti li kien fih inibitur ta' NS5A u/jew ta' NS3/4A

Pazjenti infettati bil-ġenotip 1 (u numru limitat ħafna ta' pazjenti infettati bil-ġenotip 4) b'falliment preċedenti fuq korsijiet ta' kura li jistgħu jagħtu reżistenza għal glecaprevir/pibrentasvir ġew studjati fl-istudji MAGELLAN-1 u B16-439 (sezzjoni 5.1). Kif kien mistenni, ir-riskju ta' falliment kien l-aktar għoli għal dawk esposti għaž-żewġ klassijiet. Ma ġiex stabbilit algoritmu tar-reżistenza li jista' jipprevedi r-riskju ta' falliment skont ir-reżistenza bażi. L-akkumulazzjoni ta' reżistenza għaž-żewġ

klassijiet kienet sejba ġenerali għall-pazjenti li fallex il-kura mill-ġdid bi glecaprevir/pibrentasvir f'MAGELLAN-1. Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar il-kura mill-ġdid għal pazjenti infettati bil-ġenotipi 2, 3, 5 jew 6. Maviret mhuwiex rakkomandat għall-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'esponiment preċedenti għall-inibituri ta' NS3/4A u/jew NS5A.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-amministrazzjoni flimkien ma' bosta prodotti mediċinali oħrajn mhux irrakkomandat kif dettaljat fis-sezzjoni 4.5.

Użu f'pazjenti dijabetiċi

Id-dijabetiċi jistgħu jesperjenzaw kontroll imtejjeb tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglemija sintomatika, wara li nidiet it-trattament ta' HCV b'mediċina antivirali li taġixxi direttament. Il-livelli ta' glucose ta' pazjenti dijabetiċi li qed jibdew it-terapija b'mediċina antivirali li taġixxi direttament għandhom jiġu sorveljati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-mediċina dijabetika tagħhom modifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib inkarigat mill-kura dijabetika tal-pazjent għandu jkun infurmat meta tinbeda t-terapija b'mediċina antivirali li taġixxi direttament.

Lactose

Il-granijiet ta' Maviret fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Propylene glycol

Dan il-prodott mediċinali fih 4 mg propylene glycol f'kull qartas.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Potenzjal li Maviret jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Glecaprevir u pibrentasvir huma inibituri tal-glikoproteina P (P-gp), tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), u tal-polipeptide ta' trasport tal-enajins organiċi (OATP) 1B1/3. L-għoti fl-istess hin ma' Maviret jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma substrati tal-P-gp (eż. dabigatran etexilate, digoxin), BCRP (eż. rosuvastatin), jew OATP1B1/3 (eż. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Ara Tabella 4 għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar l-interazzjonijiet ma' substrati sensitivi tal-P-gp, tal-BCRP, u tal-OATP1B1/3. Għal substrati oħra tal-P-gp, tal-BCRP, jew tal-OATP1B1/3, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Glecaprevir u pibrentasvir huma inibituri dgħajfa taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A u tal-uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Ma kinux osservati żidiet klinikament sinifikanti fl-esponiment għal substrati sensitivi ta' CYP3A (midazolam, felodipine) jew UGT1A1 (raltegravir) meta ngħataw ma' Maviret.

Kemm glecaprevir kif ukoll pibrentasvir jinibixxu l-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP) *in vitro*.

Mhijiex mistennija inibizzjoni sinifikanti ta' CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K.

Pazjenti mogħtija antagonisti tal-vitamina K

Billi l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt kura b'Maviret, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR).

Potenzjal li prodotti mediċinali ohra jaffettwaw Maviret

Użu ma' indutturi b'saħħithom tal-P-gp/CYP3A

Prodotti mediċinali li huma indutturi b'saħħithom tal-P-gp u ta' CYP3A (eż., rifampicin, carbamazepine, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin, u primidone) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir jew ta' pibrentasvir fil-plażma u jistgħu jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Maviret jew għat-telf tar-rispons viroloġiku. L-għoti fl-istess hin ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' Maviret huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti fl-istess hin ta' Maviret ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati tal-P-gp/CYP3A jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma (eż. oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib). L-għoti fl-istess hin ta' indutturi moderati mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Glecaprevir u pibrentasvir huma substrati tat-trasportaturi tal-effluss P-gp u/jew BCRP. Glecaprevir huwa substrat ukoll tat-trasportaturi tal-uptake epatiku OATP1B1/3. L-għoti fl-istess hin ta' Maviret ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-P-gp u l-BCRP (eż. ciclosporin, cobicistat, dronedarone, itraconazole, ketoconazole, ritonavir) jista' jittardja l-eliminazzjoni ta' glecaprevir u pibrentasvir u b'hekk iżid l-esponiment tal-plażma għall-antivirali. Prodotti mediċinali li jinibixxu OATP1B1/3 (eż. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir) iżidu l-konċentrazzjonijiet sistemici ta' glecaprevir.

Interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali stabbiliti u oħrajn potenzjali

Tabella 4 tipprovdi l-effett tal-Proporzjon tal-medja tal-inqas kwadri (Intervall ta' Kunfidenza ta' 90%) fuq il-konċentrazzjoni ta' Maviret u xi prodotti mediċinali konkometanti komuni. Id-direzzjoni tal-vleġġa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-esponimenti (C_{max} , AUC, u C_{min}) fi glecaprevir, pibrentasvir, u l-prodott mediċinali mogħti magħhom (\uparrow = *żieda (aktar minn 25%)*, \downarrow = *tnaqqis (aktar minn 20%)*, \leftrightarrow = *l-ebda bidla (daqqs jew anqas minn tnaqqis ta' 20% jew żieda ta' 25%)*). Din mhijiex lista eżawrjenti. L-istudji ta' interazzjoni twettqu kollha f'adulti.

Tabella 4: Interazzjonijiet bejn Maviret u prodotti mediċinali ohra

| Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekka niżmu possibbli ta' interazzjoni | Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali | C_{max} | AUC | C_{min} | Kummenti kliniċi |
|---|--|----------------------|----------------------|-----------|---|
| IMBLOKKATURI TAR-RICETTURI TA' ANGIOTENSIN-II | | | | | |
| Losartan doża waħda ta' 50 mg | \uparrow losartan | 2.51 (2.00, 3.15) | 1.56 (1.28, 1.89) | -- | M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. |
| | \uparrow losartan carboxylic acid | 2.18 (1.88, 2.53) | \leftrightarrow | -- | |
| Valsartan doża waħda ta' 80 mg | \uparrow valsartan | 1.36 (1.17, 1.58) | 1.31 (1.16, 1.49) | -- | M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | | | | | |
| MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI | | | | | |
| Digoxin doża waħda ta' 0.5 mg (Inibizzjoni tal-P-gp) | ↑ digoxin | 1.72 (1.45, 2.04) | 1.48 (1.40, 1.57) | -- | Huma rakkomandati kawtela u monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin. |
| ANTIKOAGULANTI | | | | | |
| Dabigatran etexilate doża waħda ta' 150 mg (Inibizzjoni tal-P-gp) | ↑ dabigatran | 2.05 (1.72, 2.44) | 2.38 (2.11, 2.70) | -- | L-ġhoti flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET | | | | | |
| Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum (Induzzjoni tal-P-gp/CYP3A) | ↓ glecaprevir | 0.33 (0.27, 0.41) | 0.34 (0.28, 0.40) | -- | L-ġhoti flimkien jista' jwassal għal effetti terapewtiku mnaqqas ta' Maviret u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↓ pibrentasvir | 0.50 (0.42, 0.59) | 0.49 (0.43, 0.55) | -- | |
| Phenytoin, phenobarbital, primidone | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↓ glecaprevir u ↓ pibrentasvir | | | | |
| ANTIMIKOBATTERIĊI | | | | | |
| Rifampicin doża waħda ta' 600 mg (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | ↑ glecaprevir | 6.52 (5.06, 8.41) | 8.55 (7.01, 10.4) | -- | L-ġhoti flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Rifampicin 600 mg darba kuljum ^a (Induzzjoni tal-P-gp/BCRP/CYP3A) | ↓ glecaprevir | 0.14 (0.11, 0.19) | 0.12 (0.09, 0.15) | -- | |
| | ↓ pibrentasvir | 0.17 (0.14, 0.20) | 0.13 (0.11, 0.15) | -- | |
| PRODOTTI LI FIHOM ETHINYL-OESTRADIOL | | | | | |
| Ethinylloestradiol (EE)/Norgestimate 35 µg/250 µg darba kuljum | ↑ EE | 1.31 (1.24, 1.38) | 1.28 (1.23, 1.32) | 1.38 (1.25, 1.52) | L-ġhoti fl-istess hin ta' Marivet ma' prodotti li fihom l-ethinylloestradiol huwa kontraindikata minhabba r-riskju ta' żidiet fl-ALT (ara sezzjoni 4.3). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża b'levonorgestrel, norethidrone jew |
| | ↑ norelgestromin | ↔ | 1.44 (1.34, 1.54) | 1.45 (1.33, 1.58) | |
| | ↑ norgestrel | 1.54 (1.34, 1.76) | 1.63 (1.50, 1.76) | 1.75 (1.62, 1.89) | |
| EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg darba kuljum | ↑ EE | 1.30 (1.18, 1.44) | 1.40 (1.33, 1.48) | 1.56 (1.41, 1.72) | |
| | ↑ norgestrel | 1.37 (1.23, 1.52) | 1.68 (1.57, 1.80) | 1.77 (1.58, 1.98) | |

| | | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| | | | | | norgestimate bhala progestogen kontraċettiv. |
| PRODOTTI MILL-HXEJJEJ | | | | | |
| St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induzzjoni tal-P-gp/CYP3A) | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↓ glecaprevir u ↓ pibrentasvir | | | | L-ġhoti flimkien jista' jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Maviret u huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3). |
| SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV | | | | | |
| Atazanavir + ritonavir 300/100 mg darba kuljum ^b | ↑ glecaprevir | ≥ 4.06 (3.15, 5.23) | ≥ 6.53 (5.24, 8.14) | ≥ 14.3 (9.85, 20.7) | L-ġhoti fl-istess hin ma' atazanavir huwa kontraindikant minhabba r-riskju ta' żidiet fl-ALT (ara sezzjoni 4.3). |
| | ↑ pibrentasvir | ≥ 1.29 (1.15, 1.45) | ≥ 1.64 (1.48, 1.82) | ≥ 2.29 (1.95, 2.68) | |
| Darunavir + ritonavir 800/100 mg darba kuljum | ↑ glecaprevir | 3.09 (2.26, 4.20) | 4.97 (3.62, 6.84) | 8.24 (4.40, 15.4) | L-ġhoti fl-istess hin ma' darunavir mhuwiex rakkomandat. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1.66 (1.25, 2.21) | |
| Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg darba kuljum | ↑ tenofovir | ↔ | 1.29 (1.23, 1.35) | 1.38 (1.31, 1.46) | L-ġhoti fl-istess hin ma' efavirenz jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' Maviret u mhuwiex rakkomandat. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' tenofovir disoproxil fumarate. |
| | L-effett ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fuq glecaprevir u pibrentasvir ma ġiex kwantifikat direttament f'dan l-istudju, iżda l-esponimenti għal glecaprevir u pibrentasvir kienu konsiderevolment aktar baxxi mill-kontrolli storiċi. | | | | |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (inibizzjoni tal-P-gp, tal-BCRP, u tal-OATP minn cobicistat, inibizzjoni tal-OATP minn elvitegravir) | ↔ tenofovir | ↔ | ↔ | ↔ | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| | ↑ glecaprevir | 2.50 (2.08, 3.00) | 3.05 (2.55, 3.64) | 4.58 (3.15, 6.65) | |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1.57 (1.39, 1.76) | 1.89 (1.63, 2.19) | |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum | ↑ glecaprevir | 2.55 (1.84, 3.52) | 4.38 (3.02, 6.36) | 18.6 (10.4, 33.5) | L-ġhoti flimkien mhuwiex rakkomandat. |
| | ↑ pibrentasvir | 1.40 (1.17, 1.67) | 2.46 (2.07, 2.92) | 5.24 (4.18, 6.58) | |
| Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum | ↑ raltegravir | 1.34 (0.89, 1.98) | 1.47 (1.15, 1.87) | 2.64 (1.42, 4.91) | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| (Inibizzjoni ta' UGT1A1) | | | | | |
| SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HCV | | | | | |
| Sofosbuvir doża waħda ta' 400 mg | ↑ sofosbuvir | 1.66 (1.23, 2.22) | 2.25 (1.86, 2.72) | -- | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| (Inibizzjoni tal-P-gp/BCRP) | ↑ GS-331007 | ↔ | ↔ | 1.85 (1.67, 2.04) | |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE | | | | | |
| Atorvastatin 10 mg darba kuljum | ↑ atorvastatin | 22.0 (16.4, 29.5) | 8.28 (6.06, 11.3) | -- | L-ġhoti fl-istess hin ma' atorvastatin u simvastatin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A) | | | | | |
| Simvastatin 5 mg darba kuljum | ↑ simvastatin | 1.99 (1.60, 2.48) | 2.32 (1.93, 2.79) | -- | |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP) | ↑ simvastatin acid | 10.7 (7.88, 14.6) | 4.48 (3.11, 6.46) | -- | |
| Lovastatin 10 mg darba kuljum | ↑ lovastatin | ↔ | 1.70 (1.40, 2.06) | -- | L-ġhoti flimkien mhuwiex rakkomandata. Jekk jintuża, lovastatin m'għandux jaqbeż doża ta' 20 mg/jum u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati. |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, P-gp, BCRP) | ↑ lovastatin acid | 5.73 (4.65, 7.07) | 4.10 (3.45, 4.87) | -- | |
| Pravastatin 10 mg darba kuljum | ↑ pravastatin | 2.23 (1.87, 2.65) | 2.30 (1.91, 2.76) | -- | Hija rakkomandata l-kawtela. Id-doża ta' pravastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg fil-ġurnata u d-doża ta' rosuvastatin m'għandhiex taqbeż 5 mg fil-ġurnata. |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3) | | | | | |
| Rosuvastatin 5 mg darba kuljum | ↑ rosuvastatin | 5.62 (4.80, 6.59) | 2.15 (1.88, 2.46) | -- | |
| (Inibizzjoni ta' OATP1B1/3, BCRP) | | | | | |
| Fluvastatin, Pitavastatin | Ma ġiex studjat. Mistenni: ↑ fluvastatin u ↑ pitavastatin | | | | Huwa probabbli li jseħħu interazzjonijiet ma' fluvastatin u pitavastatin u hija rakkomandata kawtela waqt il-kombinazzjoni. Hija rakkomandata doża |

| | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| | | | | | baxxa tal-istatin fil-bidu tal-kura b'DAA. |
| IMMUNOSOPPRESSANTI | | | | | |
| Ciclosporin doża waħda ta' 100 mg | ↑ glecaprevir ^c | 1.30 (0.95, 1.78) | 1.37 (1.13, 1.66) | 1.34 (1.12, 1.60) | Maviret mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti li jeħtieġu doži stabbli ta' ciclosporin ta' > 100 mg fil-gurnata. Jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, jista' jiġi kkunsidrat l-użu jekk il-benefiċċju jegħleb ir-riskju b'monitoraġġ kliniku mill-qrib. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1.26 (1.15, 1.37) | |
| Ciclosporin doża waħda ta' 400 mg | ↑ glecaprevir | 4.51 (3.63, 6.05) | 5.08 (4.11, 6.29) | -- | Il-kombinazzjoni ta' Maviret ma' tacrolimus għandha tintuża b'kawtela. Hija mistennija zieda fl-esponiment għal tacrolimus. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ terapewtiku tal-medicina ta' tacrolimus u jsir aġġustament tad-doża ta' tacrolimus kif meħtieġ. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1.93 (1.78, 2.09) | -- | |
| Tacrolimus doża waħda ta' 1 mg (Inibizzjoni ta' CYP3A4 u tal-P- gp) | ↑ tacrolimus | 1.50 (1.24, 1.82) | 1.45 (1.24, 1.70) | -- | Il-kombinazzjoni ta' Maviret ma' tacrolimus għandha tintuża b'kawtela. Hija mistennija zieda fl-esponiment għal tacrolimus. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ terapewtiku tal-medicina ta' tacrolimus u jsir aġġustament tad-doża ta' tacrolimus kif meħtieġ. |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| INIBITURI TAL-PROTON-PUMP | | | | | |
| Omeprazole 20 mg darba kuljum (Żieda fil-valur tal-pH gastriku) | ↓ glecaprevir | 0.78 (0.60, 1.00) | 0.71 (0.58, 0.86) | -- | M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazole 40 mg darba kuljum (siegħa qabel il-kolazzjon) | ↓ glecaprevir | 0.36 (0.21, 0.59) | 0.49 (0.35, 0.68) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazole | ↓ glecaprevir | 0.54 (0.44, 0.65) | 0.51 (0.45, 0.59) | -- | |

| | | | | | |
|---|-------------------|---|---|--|--|
| 40 mg darba kuljum (filghaxija fuq stonku vojt) | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| ANTAGONISTI TAL-VITAMINA K | | | | | |
| Antagonisti tal-vitamina K | Ma ġiex studjat. | | | Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-INR bl-antagonisti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Maviret. | |

DAA=antivirali li jaħdem b'mod dirett

- Effett ta' rifampicin fuq glecaprevir u pibrentasvir 24 siegħa wara d-doża finali ta' rifampicin.
- Ġie rrapportat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.
- Riċevituri ta' trapjanti infettati bl-HCV li rċevew doża medjana ta' ciclosporin ta' 100 mg kuljum ziedu l-esponimenti għal glecaprevir għal 2.4 darbiet minn dawk li ma kinux qed jirċievu ciclosporin.

Twettqu studji addizzjonali tal-interazzjoni bejn il-mediċini bil-prodotti mediċinali li ġejjin u ma wrew l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma' Maviret: abacavir, amlodipine, buprenorphine, kafeina, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, methadone, midazolam, naloxone, norethindrone jew kontraċettivi oħra ta' progestin biss, rilpivirine, tenofovir alafenamide u tolbutamide.

4.6 Fertilita, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' glecaprevir jew pibrentasvir f'nisa tqal.

Studji fuq il-firien/ġrieden bi glecaprevir jew pibrentasvir ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva. Kien osservat effetti tossiku fl-omm assoċjat mat-telf tal-embriju/fetu fil-fniek bi glecaprevir li ma ppermettix evalwazzjoni ta' glecaprevir f'esponimenti kliniċi f'din l-ispeċi (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, l-użu ta' Maviret mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk glecaprevir jew pibrentasvir jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi mreddegħa mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Maviret, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta disponibbli fuq il-bniedem dwar l-effett ta' glecaprevir u/jew ta' pibrentasvir fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena ta' glecaprevir jew ta' pibrentasvir fuq il-fertilità b'esponimenti oghla mill-esponimenti fil-bniedem bid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Maviret m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi miġbura ta' Fażi 2 u 3 ta' individwi adulti li kienu qed jirċievu Maviret infettati bil-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 tal-HCV, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni (inċidenza ta' $\geq 10\%$) kienu wġiġh ta' ras u għeja. Anqas minn 0.1% tal-individwi li ngħataw Maviret kellhom reazzjonijiet avversi serji (attakk iskemiku għaddieni). Il-proporzjon ta' individwi li ngħataw Maviret li waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba r-reazzjonijiet avversi kien ta' 0.1%.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati fi studji ta' reġistrazzjoni ta' Fażi 2 u 3 f'adulti infettati bl-HCV bi jew mingħajr ċirrozi ttrattati b'Maviret għal 8, 12 jew 16-il ġimġha, jew waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn isfel skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$) jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi identifikati b'Maviret

| Frekwenza | Reazzjonijiet avversi |
|---|-----------------------------|
| <i>Disturbi fis-sistema immuni</i> | |
| Mhux komuni | angjoedema |
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i> | |
| Komuni hafna | uġiġh ta' ras |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | |
| Komuni | dijarea, dardir |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i> | |
| Mhux magħruf | ħakk |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | |
| Komuni hafna | għeja |
| Komuni | astenja |
| <i>Investigazzjonijiet</i> | |
| Komuni | żieda fil-bilirubina totali |

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi, inklużi individwi fuq dijalisi

Is-sigurtà ta' Maviret f'individwi b'mard kroniku tal-kliwi (inklużi individwi fuq dijalisi) u infezzjoni kronika tal-HCV tal-ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 b'mard tal-fwied ikkompensat (bi jew mingħajr ċirrozi) kienet valutata fl-adulti f'EXPEDITION-4 (n=104) u EXPEDITION-5 (n=101). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi kienu ħakk (17%) u għeja (12%) f'EXPEDITION-4 u ħakk (14.9%) f'EXPEDITION-5.

Reazzjonijiet avversi f'individwi bi trapjant tal-fwied jew tal-kliwi

Is-sigurtà ta' Maviret ġiet evalwata f'100 riċevitur adult wara trapjant tal-fwied jew tal-kliwi li kellhom infezzjoni kronika tal-HCV tal-ġenotipi 1, 2, 3, 4 jew 6 mingħajr ċirrozi (MAGELLAN-2). Il-profil ta' sigurtà ġenerali fir-riċevituri tat-trapjanti kien komparabbli ma' dak osservat f'individwi fl-istudji tal-Fażi 2 u 3. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'5% jew aktar tal-individwi li rċiew Maviret għal 12-il ġimġha kienu wġiġh ta' ras (17%), għeja (16%), nawżja (8%) u ħakk (7%).

Sigurtà f'individwi koinfettati b'HCV/HIV-1

Il-profil ta' sigurtà globali f'individwi adulti koinfettati b'HCV / HIV-1 (ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2) kien komparabbli ma' dak osservat f'individwi adulti monoinfettati b'HCV.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Maviret f'adolesxenti infettati b'HCV GT1-6 hija bbażata fuq dejta minn studju *open-label* ta' Fażi 2/3 f'47 individwu minn età ta' 12-il sena sa < 18-il sena kkurati b'pilloli ta' Maviret għal 8 sa 16-il gimgħa (DORA-Parti 1). Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati kien komparabbli ma' dawk li ġew osservati fi studji kliniċi b'Maviret fl-adulti.

Is-sigurtà ta' Maviret fi tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena infettati b'HCV GT1-6 hija bbażata fuq dejta minn studju *open-label* ta' Fażi 2/3 fi 80 individwu minn età ta' 3 sa < 12-il sena kkurati bi granijiet miksija ta' Maviret ibbażati fuq il-piż għal 8, 12, jew 16-il gimgħa (DORA Parti 2). Ix-xejra tar-reazzjonijiet avversi li ġew osservati kienet komparabbli ma' dik li ġiet osservata fi studji kliniċi bil-pilloli miksija b'rita ta' Maviret fl-adolesxenti u l-adulti. Id-dijarea, in-nawżja u r-rimettar seħħew bi frekwenza ftit oġhla f'individwi pedjatriċi meta mqabbla mal-adolesxenti (3.8% vs. 0%, 3.8% vs. 0%, u 7.5% vs. 2.1% rispettivament).

Żidiet fil-bilirubina fis-serum

Kien osservati żidiet fil-bilirubina totali ta' mill-anqas id-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) f'1.3% tal-individwi relatati mal-inibizzjoni medjata minn glecaprevir tat-trasportaturi tal-bilirubina u l-metaboliżmu. Iż-żidiet fil-bilirubina kien asintomatiċi, għaddiena, u generalment seħħew kmieni fit-trattament. Iż-żidiet fil-bilirubina kien prinċipalment indiretti u mhux assoċjati ma' żidiet fl-ALT. Iperbilirubinimja diretta kienet irrappurtata f'0.3% tal-individwi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oġhla doži dokumentati mogħtija lil voluntiera b'saħħithom huma 1,200 mg darba kuljum għal 7 ijiem għal glecaprevir u 600 mg darba kuljum għal 10 ijiem għal pibrentasvir. Kien osservati żidiet asintomatiċi fl-ALT fis-serum (> 5x ULN) f'1 minn 70 individwu b'saħħithom wara doži multipli ta' glecaprevir (700 mg jew 800 mg) darba kuljum għal ≥ 7 ijiem. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal u sintomi ta' effetti tossiċi (ara sezzjoni 4.8). Għandu jinbeda trattament xieraq tas-sintomi immedjatament. Glecaprevir u pibrentasvir ma jitneħħew b'mod sinifikanti b'emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AP57

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maviret huwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' żewġ sustanzi antivirali pan-ġenotipiċi, li jaħdmu b'mod dirett, glecaprevir (inibitur tal-protease NS3/4A) u pibrentasvir (inibitur ta' NS5A), li jimmiraw diversi stadji fiċ-ċiklu tal-ħajja virali tal-HCV.

Glecaprevir

Glecaprevir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-protease HCV NS3/4A, li huwa mehtieg għall-qsim proteolitiku tal-poliproteina kodifikata tal-HCV (f' forom maturi tal-proteini NS3, NS4A, NS4B, NS5A, u NS5B) u huwa essenzjali għar-replikazzjoni virali.

Pibrentasvir

Pibrentasvir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-HCV NS5A, li huwa essenzjali għar-replikazzjoni virali tal-RNA u l-assemblaġġ tal-virjon. Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' pibrentasvir ġie kkaratterizzat abbażi tal-attività antivirali f'koltura taċ-ċelloli u studji tal-immappjar tar-reżistenza għall-medicina.

Attività antivirali

Il-valuri EC_{50} ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons ta' tul sħiħ jew kimeriċi li jikkodifikaw NS3 jew NS5A minn razez tal-laboratorju huma ppreżentati f'Tabella 6.

Tabella 6. Attività ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra linji ta' ċelloli replikon tal-ġenotipi 1-6 tal-HCV

| Sottotip tal-HCV | EC_{50} ta' glecaprevir, nM | EC_{50} ta' pibrentasvir, nM |
|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1a | 0.85 | 0.0018 |
| 1b | 0.94 | 0.0043 |
| 2a | 2.2 | 0.0023 |
| 2b | 4.6 | 0.0019 |
| 3a | 1.9 | 0.0021 |
| 4a | 2.8 | 0.0019 |
| 5a | NA | 0.0014 |
| 6a | 0.86 | 0.0028 |

NA = mhux disponibbli

L-attività *in vitro* ta' glecaprevir kienet studjata wkoll f' analiżi bijokimika, b'valuri similarment baxxi tal- IC_{50} fil-ġenotipi kollha.

Il-valuri EC_{50} ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons kimeriċi li jikkodifikaw NS3 jew NS5A minn iżolati kliniċi huma ppreżentati f'Tabella 7.

Tabella 7. Attività ta' glecaprevir u pibrentasvir kontra replikons għaddiena li fihom NS3 jew NS5A minn iżolati kliniċi tal-ġenotipi 1-6 tal-HCV

| Sottotip tal-HCV | Glecaprevir | | Pibrentasvir | |
|------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| | Għadd ta' iżolati kliniċi | EC ₅₀ medjan, nM (medda) | Għadd ta' iżolati kliniċi | EC ₅₀ medjan, nM (medda) |
| 1a | 11 | 0.08 (0.05 – 0.12) | 11 | 0.0009 (0.0006 – 0.0017) |
| 1b | 9 | 0.29 (0.20 – 0.68) | 8 | 0.0027 (0.0014 – 0.0035) |
| 2a | 4 | 1.6 (0.66 – 1.9) | 6 | 0.0009 (0.0005 – 0.0019) |
| 2b | 4 | 2.2 (1.4 – 3.2) | 11 | 0.0013 (0.0011 – 0.0019) |
| 3a | 2 | 2.3 (0.71 – 3.8) | 14 | 0.0007 (0.0005 – 0.0017) |
| 4a | 6 | 0.41 (0.31 – 0.55) | 8 | 0.0005 (0.0003 – 0.0013) |
| 4b | NA | NA | 3 | 0.0012 (0.0005 – 0.0018) |
| 4d | 3 | 0.17 (0.13 – 0.25) | 7 | 0.0014 (0.0010 – 0.0018) |
| 5a | 1 | 0.12 | 1 | 0.0011 |
| 6a | NA | NA | 3 | 0.0007 (0.0006 – 0.0010) |
| 6e | NA | NA | 1 | 0.0008 |
| 6p | NA | NA | 1 | 0.0005 |

NA = mhux disponibbli

Reżistenza

F'koltura taċ-ċelluli

Is-sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku f'NS3 jew f'NS5A magħżula f'koltura taċ-ċelloli jew importanti għall-klassi tal-inibitur kienu kkaratterizzati fenotipikament f'replikons.

Is-sostituzzjonijiet importanti għall-klassi tal-inibitur tal-protease tal-HCV fil-pożizzjonijiet 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, jew 170 f'NS3 ma kellhom ebda impatt fuq l-attività ta' glecaprevir. Is-sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 168 tal-aċidu amminiku f'NS3 ma kellhom l-ebda impatt fil-ġenotip 2, filwaqt li xi sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 168 naqqsu s-suxxettibilità għal glecaprevir b'sa 55 darba (ġenotipi 1, 3, 4), jew naqqsu s-suxxettibilità b' $>$ 100 darba (ġenotip 6). Xi sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 156 naqqsu s-suxxettibilità għal glecaprevir (ġenotipi 1 sa 4) b' $>$ 100 darba. Is-sostituzzjonijiet fil-pożizzjoni 80 tal-aċidu amminiku ma naqqsux is-suxxettibilità għal glecaprevir hlief għal Q80R fil-ġenotip 3a, li naqqset is-suxxettibilità għal glecaprevir b'21 darba.

Sostituzzjonijiet waħdiena importanti għall-klassi tal-inibitur ta' NS5A fil-pożizzjonijiet 24, 28, 30, 31, 58, 92, jew 93 f'NS5A fil-ġenotipi 1 sa 6 ma kellhom l-ebda impatt fuq l-attività ta' pibrentasvir. B'mod speċifiku fil-ġenotip 3a, A30K jew Y93H ma kellhom l-ebda impatt fuq l-attività ta' pibrentasvir. Xi kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet fil-ġenotipi 1a u 3a (inkluża A30K+Y93H fil-ġenotip 3a) urew tnaqqis fis-suxxettibilità għal pibrentasvir. F'replikon ta' ġenotip 3b il-preżenza ta' polimorfismi K30 u M31 li jinstabu b'mod naturali fi NS5A naqqsu is-suxxettibilità għal pibrentasvir b'24 darba relattiv għall-attività ta' pibrentasvir f'replikon ta' ġenotip 3b.

Fi studji kliniċi

Studji fuq individwi adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u fuq individwi adulti li kienu ħadu kura qabel b'peginterferon (pegIFN), ribavirin (RBV) u/jew sofosbuvir, bi jew mingħajr ċirrozi

Tnejn u għoxrin mill-madwar 2,300 individwu adult li ngħataw Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa fi studji kliniċi reġistrazzjonali ta' Fażi 2 u 3 esperjenzaw falliment viroloġiku (2 b'infezzjoni tal-ġenotip 1, 2 b'infezzjoni tal-ġenotip 2, 18 b'infezzjoni tal-ġenotip 3).

Fost iż-żewġ individwi infettati bil-ġenotip 1 li esperjenzaw falliment viroloġiku, wiehed kellu s-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura A156V f'NS3 u Q30R/L31M/H58D f'NS5A, u wiehed kellu Q30R/H58D (filwaqt li Y93N kienet preżenti fil-linja bażi u wara l-kura) f'NS5A.

Fost iż-żewġ individwi infettati bil-ġenotip 2, ma kinux osservati sostituzzjonijiet emergenti mill-kura f'NS3 jew f'NS5A (il-polimorfiżmu M31 f'NS5A kien preżenti fil-linja bażi u wara l-kura fiż-żewġ individwi).

Fost it-18-il individwu infettati bil-ġenotip 3 li ngħataw Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa, li esperjenzaw falliment viroloġiku, is-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura Y56H/N, Q80K/R, A156G, jew Q168L/R f'NS3 kienu osservati fi 11-il individwu. A166S jew Q168R kienu preżenti fil-linja bażi u wara l-kura f'5 individwi. F'16-il individwu kienu osservati s-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura M28G, A30G/K, L31F, P58T, jew Y93H f'NS5A, u 13-il individwu kellhom A30K (n=9) jew Y93H (n=5) fil-linja bażi u wara l-kura.

Studji fuq individwi adulti bi jew mingħajr ċirrozi kkumpensata li kienu ħadu kura qabel b'inibituri tal-protease NS3/4A u/jew ta' NS5A

Għaxra mill-113-il individwu li ngħataw Maviret fl-istudju MAGELLAN-1 għal 12 jew għal 16-il ġimgħa esperjenzaw falliment viroloġiku. Fost l-10 individwi infettati bil-ġenotip 1 li kellhom falliment viroloġiku, is-sostituzzjonijiet emergenti mill-kura V36A/M, R155K/T, A156G/T/V, jew D168A/T f'NS3 kienu osservati f'7 individwi. Ħamsa mill-10 kellhom kombinazzjonijiet ta' V36M, Y56H, R155K/T, jew D168A/E fl-NS3 fil-linja bażi u wara l-kura. L-individwi kollha infettati bil-ġenotip 1, li esperjenzaw falliment viroloġiku, kellhom sostituzzjoni ta' NS5A waħda jew aktar L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, tneħħija ta' P32, H58C/D, jew Y93H fil-linja bażi, bis-sostituzzjonijiet addizzjonali emergenti mill-kura M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, jew Y93H f'NS5A osservati f'7 mill-individwi fil-ħin tal-falliment.

Tlettax mill-177 individwu b'infezzjoni kronika tal-HCV GT1 (il-fallimenti viroloġiċi kollha kellhom infezzjoni ta' GT1a) li kienu ħadu trattament preċedenti b'inibitur ta' NS5A + SOF ittrattati b'Maviret fl-istudju B16-439 għal 12-il ġimgħa (9 minn 13) jew għal 16-il ġimgħa (4 minn 13) esperjenzaw falliment viroloġiku. Fost it-13-il falliment viroloġiku, sostituzzjonijiet ta' NS3 li ħargu mat-trattament ġew osservati f'4 individwi fil-ħin tal-falliment: A156V (n = 2) jew R155W + A156G (n = 2); 3 minn dawn l-4 individwi kellhom ukoll Q80K fil-linja bażi u fil-ħin tal-falliment. Tnax mit-13-il falliment viroloġiku kellhom polimorfiżmu wiehed jew aktar ta' NS5A osservat f'pożizzjonijiet distintivi ta' aċidi amminiċi (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, jew Y93H/N) fil-linja bażi, u 10 minn 13 żviluppaw sostituzzjonijiet addizzjonali f'NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) fil-ħin tal-falliment tat-trattament.

Effett tal-polimorfiżmi tal-aċidu amminiku fil-linja bażi tal-HCV fuq ir-rispons tal-kura

Twettqet analiżi miġbura ta' individwi adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u ta' individwi adulti li kienu ħadu kura qabel b'pegylated interferon, ribavirin u/jew sofosbuvir, li ngħataw Maviret fl-istudji kliniċi ta' Fażi 2 u ta' Fażi 3, sabiex tiġi esplorata l-assoċjazzjoni bejn il-polimorfiżmi tal-linja bażi u r-riżultat tal-kura u sabiex jiġu deskritti s-sostituzzjonijiet li deħru wara falliment viroloġiku. Il-polimorfiżmi tal-linja bażi relattivi għal sekwenza ta' referenza specifika għal sottotip fil-pożizzjonijiet 155, 156, u 168 tal-aċidu amminiku f'NS3, u 24, 28, 30, 31, 58, 92, u 93 f'NS5A kienu

evalwati b'limitu ta' sejbien ta' 15% b'sekwenzjar tal-generazzjoni li jmiss. Instabu polimorfizmi tal-linja baži f'NS3 f' 1.1% (9/845), 0.8% (3/398), 1.6% (10/613), 1.2% (2/164), 41.9% (13/31), u 2.9% (1/34) tal-individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, u 6 tal-HCV, rispettivament. Instabu polimorfizmi tal-linja baži f'NS5A f' 26.8% (225/841), 79.8% (331/415), 22.1% (136/615), 49.7% (80/161), 12.9% (4/31), u 54.1% (20/37) tal-individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, u 6 tal-HCV, rispettivament.

Ġenotip 1, 2, 4, 5, u 6: Il-polimorfizmi tal-linja baži fil-ġenotipi 1, 2, 4, 5 u 6 ma kellhom l-ebda impatt fuq ir-riżultat tal-kura.

Ġenotip 3: Għall-individwi li rċevew il-kors rakkomandat (n=313), il-polimorfizmi tal-linja baži f'NS5A (inkluż Y93H) jew f'NS3 ma kellhomx impatt rilevanti fuq ir-riżultati tal-kura. L-individwi kollha (15/15) b'Y93H u 77% (17/22) b'A30K f'NS5A fil-linja baži kisbu SVR12. Il-prevalenza globali ta' A30K u Y93H fil-linja baži kienet ta' 7.0% u 4.8%, rispettivament. L-abilità li jiġi valutat l-impatt tal-polimorfizmi tal-linja baži f'NS5A kienet limitata fost l-individwi b'ċirrozi li qatt ma kienu hađu kura qabel u l-individwi esperjenzati bil-kura minhabba l-prevalenza baxxa ta' A30K (3.0%, 4/132) jew Y93H (3.8%, 5/132).

Cross-resistance

Dejta *in vitro* tindika li l-maġġoranza tas-sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza f'NS5A fil-pożizzjonijiet 24, 28, 30, 31, 58, 92, jew 93 tal-aċidu amminiku li jipprovdu reżistenza għal ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, jew velpatasvir baqgħu suxxettibbli għal pibrentasvir. Xi kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet f'NS5A f'dawn il-pożizzjonijiet urew tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal pibrentasvir. Glecaprevir kien kompletament attiv kontra sostituzzjonijiet f'NS5A assoċjati mar-reżistenza, filwaqt li pibrentasvir kien kompletament attiv kontra sostituzzjonijiet f'NS3 assoċjati mar-reżistenza. Kemm glecaprevir kif ukoll pibrentasvir kienu kompletament attivi kontra sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal inibituri nucleotide u mhux nucleotide ta' NS5B.

Effikaċja klinika u sigurtà

Tabella 8 tiġbor fil-qosor l-istudji kliniċi mwettqa b'Maviret f'individwi b'infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 tal-HCV.

Tabella 8: Studji kliniċi mwettqa b'Maviret f'individwi b'Infazzjoni tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 tal-HCV

| Ġenotip (GT) | Studju kliniku | Sommarju tad-disinn tal-istudju |
|---|--------------------------|--|
| Individwi TN u PRS-TE mingħajr ċirrozi | | |
| GT1 | ENDURANCE-1 ^a | Maviret għal 8 ġimgħat (n=351) jew għal 12-il ġimgħa (n=352) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=34) |
| GT2 | ENDURANCE-2 | Maviret (n=202) jew Placebo (n=100) għal 12-il ġimgħa |
| | SURVEYOR-2 ^b | Maviret għal 8 ġimgħat (n=199) jew għal 12-il ġimgħa (n=25) |
| GT3 | ENDURANCE-3 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=157) jew għal 12-il ġimgħa (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir għal 12-il ġimgħa (n=115) |
| | SURVEYOR-2 | Maviret għal 8 ġimgħat (TN biss, n=29) jew 12-il ġimgħa (n=76) jew 16-il ġimgħa (TE biss, n=22) |
| GT4, 5, 6 | ENDURANCE-4 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=121) |
| | ENDURANCE-5,6 | Maviret għal 8 ġimgħat (n=75) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret għal 12-il ġimgħa (n=32) |

| | | |
|--|-----------------------------|--|
| | SURVEYOR-2 ^c | Maviret għal 8 ġimghat (n=58) |
| GT1-6 | VOYAGE-1 ^f | Maviret għal 8 ġimghat (GT1, 2, 4, 5, u 6 u GT3 TN) (n=356) jew 16-il ġimgha (GT3 TE biss) (n=6) |
| Individwi TN u PRS-TE b'cirrozi | | |
| GT1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 | Maviret għal 12-il ġimgha (n=146) |
| GT3 | SURVEYOR-2 ^d | Maviret għal 12-il ġimgha (TN biss, n=64) jew 16-il ġimgha (TE biss, n=51) |
| GT5, 6 | ENDURANCE-5,6 | Maviret għal 12-il ġimgha (n=9) |
| GT1-6 | VOYAGE-2 ^f | Maviret għal 12-il ġimgha (GT1, 2, 4, 5, u 6 u GT3 TN) (n=157) jew 16-il ġimgha (GT3 TE biss) (n=3) |
| GT1-6 | EXPEDITION-8 | Maviret għal 8 ġimghat (n=434) (TN biss) |
| Individwi b'CKD tal-istadju 3b, 4 u 5 bi jew minghajr cirrozi | | |
| GT1-6 | EXPEDITION-4 | Maviret għal 12-il ġimgha (n=104) |
| GT1-6 | EXPEDITION-5 | Maviret għal 8 ġimghat (n=84) jew 12-il ġimgha (n=13) jew 16-il ġimgha (n=4) |
| Individwi bi jew minghajr cirrozi li kienu hadu kura qabel b'inibitur ta' NS5A u/jew PI | | |
| GT1, 4 | MAGELLAN-1 ^e | Maviret għal 12-il ġimgha (n=66) jew għal 16-il ġimgha (n=47) |
| GT1 | B16-439 | Maviret għal 12-il ġimgha (n=78) jew 16-il ġimgha (n=78) jew Maviret + RBV għal 12-il ġimgha (n=21) ^g |
| Individwi koinfettati b'HCV/HIV-1 bi jew minghajr cirrozi | | |
| GT1-6 | EXPEDITION-2 | Maviret għal 8 ġimghat (n=137) jew għal 12-il ġimgha (n=16) |
| Riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliewi | | |
| GT1-6 | MAGELLAN-2 | Maviret għal 12-il ġimgha (n=100) |
| Individwi adolexxenti (12 sa <18-il sena) | | |
| GT1-6 | DORA (Parti 1) ^a | Maviret għal 8 ġimghat (n=44) jew għal 16-il ġimgha (n=3) |
| Tfal (3 sa < 12-il sena) | | |
| GT1-6 | DORA (Parti 2) ^a | Maviret għal 8 (n=78), 12 (n=1), jew 16-il ġimgha (n=1) |

TN=qatt ma hadu kura qabel, PRS-TE=hadu kura qabel (tinkludi kura preċedenti li kienet tinkludi pegIFN (jew IFN), u/jew RBV u/jew sofosbuvir), PI=Inibitur tal-Protease, CKD=mard kroniku tal-kliewi

a. ENDURANCE-1 kien jinkludi 33 individwu koinfettati bl-HIV-1. DORA kien jinkludi 3 individwi koinfettati bl-HIV-1.

b. GT2 minn SURVEYOR-2 Parti 1 u 2 – Maviret għal 8 ġimghat (n=54) jew għal 12-il ġimgha (n=25); GT2 minn SURVEYOR-2 Parti 4 - Maviret għal 8 ġimghat (n=145).

c. GT3 minghajr cirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 1 u 2 - Maviret għal 8 ġimghat (n=29) jew għal 12-il ġimgha (n=54); GT3 minghajr cirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 3 - Maviret għal 12-il ġimgha (n=22) jew għal 16-il ġimgha (n=22).

d. GT3 b' cirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 2 - Maviret għal 12-il ġimgha (n=24) jew għal 16-il ġimgha (n=4); GT3 b'cirrozi minn SURVEYOR-2 Parti 3 - Maviret għal 12-il ġimgha (n=40) jew għal 16-il ġimgha (n=47).

e. GT1, 4 minn MAGELLAN-1 Parti 1 – Maviret għal 12-il ġimgha (n=22); GT1, 4 minn MAGELLAN-1 Parti 2 – Maviret għal 12-il ġimgha (n=44) jew għal 16-il ġimgha (n=47).

f. VOYAGE-1 u VOYAGE-2 kienu studji reġjonali Asjatiċi.

g. Maviret mhuwiex rakkomandat għall-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'esponiment preċedenti għall-inibituri ta' NS3/4A u/jew NS5A (ara sezzjoni 4.4).

Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum ġew imkejla matul l-istudji kliniċi billi ntuża t-test ta' Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verżjoni 2.0) b'limitu ta' kwantifikazzjoni aktar baxx (LLOQ) ta' 15 IU/mL (ħlief għal SURVEYOR-1 u SURVEYOR-2 li uża r-Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 b'LLOQ ta' 25 IU/mL). Rispons viroloġiku sostnut (SVR12), definit bħala HCV RNA ta' anqas minn LLOQ 12-il ġimgha wara l-

waqfien tal-kura, kien il-punt tat-tmiem primarju fl-istudji kollha għad-determinazzjoni tar-rata ta' kura tal-HCV.

Studji kliniċi fuq individwi bi jew mingħajr ċirrozi li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel

Mill-2,409 individwu b'mard tal-fwied ikkompensat (bi jew mingħajr ċirrozi) ittrattati, li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir, l-età medjana kienet ta' 53 sena (medda: 19 sa 88); 73.3% qatt ma kienu ħadu kura qabel, 26.7% kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjoni li kienet tinkludi jew sofosbuvir, ribavirin u/jew peginterferon; 40.3% kellhom il-ġenotip 1 tal-HCV; 19.8% kellhom il-ġenotip 2 tal-HCV; 27.8% kellhom il-ġenotip 3 tal-HCV; 8.1% kellhom il-ġenotip 4 tal-HCV; 3.4% kellhom il-ġenotip 5-6 tal-HCV; 13.1% kellhom ≥ 65 sena; 56.6% kienu rġiel; 6.2% kienu Suwed; 12.3% kellhom ċirrozi; 4.3% kellhom indeboliment sever tal-kliwi jew mard renali tal-aħħar stadju; 20.0% kellhom indiċi tat-toqof tal-ġisem ta' mill-anqas 30 kg kull m²; 7.7% kellhom koinfezzjoni b'HIV-1 u l-livell medjan tal-HCV RNA fil-linja bażi kien ta' 6.2 log₁₀ IU/mL.

Tabella 9: SVR12 f'individwi adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u f'individwi adulti li kienu ħadu kura qabel^a b'peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir b'infezzjoni tal-ġenotip 1, 2, 4, 5 u 6 li rċevew it-tul rakkomandat (dejta miġbura flimkien minn ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, u EXPEDITION-1, 2^b, -4 u 8)

| | Ġenotip 1 | Ġenotip 2 | Ġenotip 4 | Ġenotip 5 | Ġenotip 6 |
|---|--------------------|--------------------|------------------|---------------|------------------|
| SVR12 f'individwi mingħajr ċirrozi | | | | | |
| 8 ġimghat | 99.2% (470/474) | 98.1% (202/206) | 95.2% (59/62) | 100% (2/2) | 92.3% (12/13) |
| Riżultat għal individwi mingħajr SVR12 | | | | | |
| VF waqt il-kura | 0.2% (1/474) | 0% (0/206) | 0% (0/62) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Rikaduta ^c | 0% (0/471) | 1.0% (2/204) | 0% (0/61) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Oħrajn ^d | 0.6% (3/474) | 1.0% (2/206) | 4.8% (3/62) | 0% (0/2) | 7.7% (1/13) |
| SVR12 f'individwi b'ċirrozi | | | | | |
| 8 ġimghat | 97.8% (226/231) | 100% (26/26) | 100% (13/13) | 100% (1/1) | 100% (9/9) |
| 12-il ġimgha | 96.8% (30/31) | 90.0% (9/10) | 100% (8/8) | --- | 100% (1/1) |
| Riżultat għal individwi mingħajr SVR12 | | | | | |
| VF waqt il-kura | 0% (0/262) | 0% (0/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Rikaduta ^c | 0.4% (1/256) | 0% (0/35) | 0% (0/20) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Oħrajn ^d | 1.9% (5/262) | 2.8% (1/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |

VF= falliment viroloġiku

a. Il-perċentwal ta' individwi b'esperjenza ta' kura preċedenti b'PRS huwa 26%, 14%, 24%, 0%, u 13% għall-ġenotipi 1, 2, 4, 5, u 6, rispettivament. Hadd mill-individwi b'GT5 ma kien TE-PRS, u 3 individwi b'GT6 kienu TE-PRS.

b. Jinkludi total ta' 154 individwu koinfettati b'HIV-1 f'ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2 li rċevew it-tul irrakkomandat.

c. Rikaduta hija definita bħala HCV RNA ≥ LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

d. Jinkludi individwi li waqqfu l-kura minħabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

Mill-individwi infettati bil-ġenotip 1, 2, 4, 5, jew 6 b'mard renali tal-aħħar stadju rreġistrati f'EXPEDITION-4, 97.8% (91/93) kisbu SVR12 bl-ebda falliment viroloġiku.

Studju kliniku f'individwi infettati bil-ġenotip 5 jew 6

ENDURANCE-5,6 kien studju *open-label* ta' 84 individwu adult TN jew TE-PRS infettati b'HCV GT5 (N=23) jew 6 (N=61). Individwi mingħajr ċirrozi rċievew Maviret għal 8 ġimġhat, u individwi b'ċirrozi kkumpensata rċievew Maviret għal 12-il ġimġha. Mill-84 individwu ttrattat, l-età medjana kienet 59 sena (firxa 24-79); 27% kellhom HCV ġenotip 5, 73% kellhom HCV ġenotip 6; 54% kienu nisa, 30% kienu Bojod, 68% kienu Asjatiċi; 90% kienu HCV TN; 11% kellhom ċirrozi kkumpensata.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 97.6% (82/84). Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 95.7% (22/23) għal individwi infettati b'GT5 u 98.4% (60/61) għal individwi infettati b'GT6. Individwu wiehed TN infettat b'GT5 mingħajr ċirrozi esperjenza rikaduta, u individwu wiehed TN infettat b'GT6 b'ċirrozi kkumpensata esperjenza falliment viroloġiku waqt it-ttrattament.

Individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 1, 2, 4, 5, jew 6 b'ċirrozi li rċievew Maviret għal 8 ġimġhat

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Maviret mogħti għal 8 ġimġhat lil individwi adulti GT 1, 2, 4, 5 jew 6 li qatt ma kienu ħadu kura qabel u kellhom ċirrozi kkumpensata kienu vvalutati fi studju b'fergħa waħda *open-label* (EXPEDITION-8).

Mill-280 individwi ttrattati, l-età medjana kienet ta' 60 sena (firxa: 34 sa 88); 81.8% kellhom ġenotip HCV 1, 10% kellhom ġenotip HCV 2, 4.6% kellhom ġenotip HCV 4, 0.4% kellhom ġenotip HCV 5; 3.2% kellhom ġenotip HCV 6; 60% kienu irġiel; 9.6% kienu Suwed.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 98.2% (275/280). Ma kienx hemm fallimenti viroloġiċi.

Individwi b'infazzjoni bil-ġenotip 3

L-effikaċja ta' Maviret f'individwi b'infazzjoni kronika tal-ġenotip 3 tal-epatite C, li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew li kienu ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir kienet murija fl-istudji kliniċi ENDURANCE-3 (adulti li qatt ma ħadu kura qabel, mingħajr ċirrozi), EXPEDITION-8 (adulti li qatt ma ħadu ttrattament qabel, b'ċirrozi), u SURVEYOR-2 Parti 3 (adulti bi u mingħajr ċirrozi u/jew li kienu ħadu kura qabel).

ENDURANCE-3 kien studju parzjalment *randomised, open-label*, ikkontrollat bis-sustanza attiva f'individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 3 li qatt ma kienu ħadu kura qabel. L-individwi kienu magħżula b'mod aleatorju (2:1) jew għal Maviret għal 12-il ġimġha jew għall-kombinazzjoni ta' sofosbuvir u daclatasvir għal 12-il ġimġha; suċċessivament l-istudju inkluda t-tielet grupp (li ma kienx randomizzat) b'Maviret għal 8 ġimġhat. EXPEDITION-8 kien studju bi grupp wiehed, *open-label* f'individwi li qatt ma kienu ħadu ttrattament qabel u b'ċirrozi kkumpensata u infazzjoni ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 li rċievew Maviret għal 8 ġimġhat. SURVEYOR-2 Parti 3 kien studju *open-label* li vvaluta l-effikaċja ta' Maviret f'individwi li kienu ħadu ttrattament qabel b'infazzjoni ta' ġenotip 3 mingħajr ċirrozi u b'ċirrozi kkumpensata għal 16-il ġimġha. Fost l-individwi li kienu ħadu kura qabel, 46% (42/91) fallelw kors ta' kura preċedenti li kien fih sofosbuvir.

Tabella 10: SVR12 f'individwi adulti infettati bil-ġenotip 3, minghajr ċirrozi, li qatt ma kienu ħadu kura qabel (ENDURANCE-3)

| SVR | Maviret 8 ġimghat N=157 | Maviret 12-il ġimgha N=233 | SOF+DCV 12- il ġimgha N=115 |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| | 94.9% (149/157) | 95.3% (222/233) | 96.5% (111/115) |
| | Differenza bejn il-kuri -1.2%; Intervall ta' kunfidenza ta' 95% (-5.6% sa 3.1%) | | |
| | Differenza bejn il-kuri -0.4%; Intervall ta' kunfidenza ta' 97.5% (-5.4% sa 4.6%) | | |
| Riżultat għal individwi minghajr SVR12 | | | |
| VF waqt il-kura | 0.6% (1/157) | 0.4% (1/233) | 0% (0/115) |
| Rikaduta ^a | 3.3% (5/150) | 1.4% (3/222) | 0.9% (1/114) |
| Ohrajn ² | 1.3% (2/157) | 3.0% (7/233) | 2.6% (3/115) |

a. Rikaduta hija definita bħala HCV RNA \geq LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

b. Jinkludi individwi li waqqfu l-kura minħabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

F'analizi miġbura ta' pazjenti adulti minghajr ċirrozi u li qatt ma ħadu kura (inkluz data ta' Fazi 2 u 3) fejn l-SVR12 ġie vvalutat skont il-preżenza tal-linja bażi A30K, inkisbet rata ta' SVR12 numerikament aktar baxxa f'pazjenti b'A30K ittrattati għal 8 ġimghat meta mqabbla ma' dawk ittrattati għal 8 ġimghat meta mqabbla ma' dawk ittrattati għal 12-il ġimgha [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

Tabella 11: SVR12 f'individwi infettati bil-ġenotip 3 bi jew minghajr ċirrozi (SURVEYOR-2 Parti 3 u EXPEDITION-8)

| | Qatt ma ħadu trattament qabel b'ċirrozi | Qatt ma ħadu trattament qabel b'ċirrozi | Ħadu kura qabel bi jew minghajr ċirrozi |
|---|---|---|--|
| | Maviret 8 ġimghat (N=63) | Maviret 12-il ġimgha (N=40) | Maviret 16-il ġimgha (N=69) |
| SVR | 95.2% (60/63) | 97.5% (39/40) | 95.7% (66/69) |
| Riżultat għal individwi minghajr SVR12 | | | |
| VF waqt il-kura | 0% (0/63) | 0% (0/40) | 1.4% (1/69) |
| Rikaduta ^a | 1.6% (1/62) | 0% (0/39) | 2.9% (2/68) |
| Ohrajn ² | 3.2% (2/63) | 2.5% (1/40) | 0% (0/69) |
| SVR skont l-istatus ta' ċirrozi | | | |
| L-Ebda Ċirrozi | NA | NA | 95.5% (21/22) |
| Ċirrozi | 95.2% (60/63) | 97.5% (39/40) | 95.7% (45/47) |

a. Rikaduta hija definita bħala HCV RNA \geq LLOQ wara r-rispons fi tmiem il-kura fost dawk li temmew il-kura.

b. Jinkludi individwi li waqqfu l-kura minħabba avveniment avvers, mitlufa għas-segwitu, jew irtirar tal-individwu.

Mill-individwi infettati bil-ġenotip 3 b'mard renali tal-aħħar stadju rreġistrati f'EXPEDITION-4, 100% (11/11) kisbu SVR12.

Individwi b'infazzjoni ta' ġenotip 3b

GT3b huwa sottotip irrappurtat f'numru relattivament żgħir ta' pazjenti infettati b'HCV fiċ-Ċina u fi ftit pajjiżi tan-nofsinar u x-xlokk tal-Asja, iżda rarament barra dan ir-reġjun. L-istudji VOYAGE-1 u

VOYAGE-2 saru fiċ-Ċina, Singapor u l-Koreja t'Isfel f'individwi adulti ta' ġenotip 1-6 ta' HCV mingħajr ċirrozi (VOYAGE-1) jew b'ċirrozi kkumpensata (VOYAGE-2) li kienu għadhom qatt ma ħadu kura (TN) jew li kienu ħadu kura b'kombinazzjonijiet ta' interferon, peg interferon, ribavirin u/jew sofosbuvir (TE-PRS). L-individwi kollha mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkumpensata rċievew Maviret għal 8 jew 12-il ġimgħa, rispettivament, bl-eċċezzjoni ta' individwi GT3 TE-PRS li rċievew Maviret għal 16-il ġimgħa. B'mod ġenerali r-rati ta' SVR12 kienu 97.2% (352/362) u 99.4% (159/160) f'VOYAGE-1 u VOYAGE-2, rispettivament.

Fost l-individwi GT3b mingħajr ċirrozi, rata SVR12 numerikament aktar baxxa ta' 58.3% (7/12) [62.5% (5/8) għal individwi TN u 50% (2/4) għal individwi TE-PRS] giet osservata meta pparagunata ma' individwi GT3a mingħajr ċirrozi (92.9% (13/14)). Tliet individwi GT3b TN esperjenzaw rikaduta u żewġ individwi GT3b TE-PRS esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura. Fost l-individwi b'ċirrozi kkumpensata, b'mod ġenerali r-rata SVR12 għal individwi GT3b kienet 87.5% (7/8) [85.7% (6/7) għal individwi TN u 100% (1/1) għal individwi TE-PRS] u 100% (6/6) għal individwi GT3a infettati. Individwu GT3b wieħed esperjenza rikaduta.

Rata ta' SVR12 ġenerali mill-istudji kliniċi f'individwi adulti li kienu għadhom qatt ma ħadu kura qabel jew kienu ħadu kura qabel b'ċirrozi jew mingħajrha

F'individwi li qatt ma ħadu kura qabel (TN) jew li ħadu kura qabel b'kombinazzjonijiet ta' interferon, peginterferon, ribavirin u/jew sofosbuvir (TE-PRS) li rċievew it-tul rakkomandat tal-kura, 97.5% (1,395/1,431) kisbu SVR12 b'mod ġenerali, filwaqt li 0.2% (3/1,431) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.9% (12/1,407) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TN jew TE-PRS b'ċirrozi kkumpensata li rċievew it-tul rakkomandat, 97.1% (431/444) kisbu SVR12 (fosthom 97.7% [335/343] ta' individwi TN kisbu SVR12), filwaqt li 0.2% (1/444) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.9% (4/434) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TN mingħajr ċirrozi li rċievew it-tul rakkomandat ta' 8 ġimgħat, 97.5% (749/768) kisbu SVR12, filwaqt li 0.1% (1/768) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 0.7% (5/755) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

F'individwi TE-PRS mingħajr ċirrozi li rċievew it-tul irrakkomandat, 98.2% (215/219) kisbu SVR12, filwaqt li 0.5% (1/219) esperjenzaw falliment viroloġiku waqt il-kura u 1.4% (3/218) esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

Il-preżenza ta' koinfezzjoni bl-HIV-1 ma kellhiex impatt fuq l-effikaċja. Ir-rata SVR12 f'individwi TN jew TE-PRS koinfettati b'HCV / HIV-1 ikkurati għal 8 jew 12-il ġimgħa (mingħajr ċirrozi u b'ċirrozi kkumpensata, rispettivament) kienet ta' 98.2% (165/168) minn ENDURANCE-1 u EXPEDITION-2. Individwu wieħed esperjenza falliment viroloġiku waqt il-kura (0.6%, 1/168) u l-ebda individwu ma rkada (0%, 0/166).

Studju kliniku f'rċevituri ta' trapjant tal-fwied jew tal-kliewi

MAGELLAN-2 kien studju *open-label* fost grupp wieħed ta' pazjenti fejn 100 individwu adult infettati bil-HCV GT1-6 mingħajr ċirrozi wara trapjant tal-fwied jew tal-kliewi rċievew Maviret għal 12-il ġimgħa. L-istudju kien jinkludi individwi li ma kellhomx trattament ta' HCV jew li kellhom esperjenza fit-trattament għal kombinazzjonijiet ta' interferon (peg) interferon, ribavirin u / jew sofosbuvir, bl-eċċezzjoni ta' individwi infettati bil-GT3 li kienu kollha nieqsa mit-trattament.

Mill-100 individwu kkurati, l-età medjana kienet ta' 60 sena (medda ta' bejn 39 u 78); 57% kellhom HCV ġenotip 1, 13% kellhom HCV ġenotip 2, 24% kellhom HCV ġenotip 3, 4% kellhom HCV ġenotip 4, 2% kellhom HCV ġenotip 6; 75% kienu rġiel; 8% kienu Suwed; 66% ma kellhomx trattament ta' HCV; ħadd ma kellu ċirrozi u 80% kellhom stat ta' fibrozi bażi ta' F0 jew F1; 80% tal-individwi kien sarilhom trapjant tal-fwied u 20% kien sarilhom trapjant tal-kliewi. L-immunosoppressanti permessi għall-ġhoti fl-istess ħin kienu ciclosporin ≤ 100 mg/jum, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprine, mycophenolic acid, prednisone, u prednisolone.

Ir-rata ġenerali SVR12 fl-individwi ta' wara t-trapjant kienet ta' 98.0% (98/100). Kien hemm rikaduta waħda u ma kienx hemm falliment viroloġiku fit-trattament.

Studju kliniku f'individwi b'indeboliment tal-kliewi

EXPEDITION-5 kien studju *open-label* f'101 individwu adult infettati b'HCV GTI-6 mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata u marda kronika tal-kliewi (CKD, chronic kidney disease) ta' stadju 3b, 4, jew 5. L-individwi kienu jew qatt ma ħadu t-trattament qabel jew li kellhom esperjenza bi trattament b'kombinazzjonijiet ta' (peg) interferon, ribavirin, u/jew sofosbuvir u rċivew Maviret għal 8, 12, jew 16-il ġimgħa skont id-durati tat-trattament approvati.

Mill-101 individwu ttrattati, l-età medjana kienet ta' 58 sena (medda ta' 32-87); 53% kellhom HCV ġenotip 1; 27% kellhom HCV ġenotip 2; 15% kellhom HCV ġenotip 3; 4% kellhom HCV ġenotip 4; 59% kienu rġiel; 73% kienu Bojod; 80% qatt ma kienu ħadu t-trattament għall-HCV; 13% kellhom ċirrozi u 65% kellhom stat tal-fibrozi fil-linja bażi ta' F0 jew F1; 7% kienu CKD stadju 3b; 17% kienu CKD Stadju 4, u 76% kienu CKD Stadju 5 (kollha rċivew dijalsi); 84 individwu rċivew 8 ġimgħat ta' trattament, 13-il individwu rċivew 12-il ġimgħa ta' trattament, u 4 individwi rċivew 16-il ġimgħa ta' trattament.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 97% (98/101). Ma kien hemm l-ebda falliment viroloġiku.

Kemm Idum ir-rispons viroloġiku sostnut

Fi studju ta' segwitu fit-tul (M13-576), 99.5% (374/376) tal-individwi adulti li kienu kisbu SVR12 fi studji kliniċi preċedenti ta' Maviret żammew SVR sal-aħħar żjara ta' segwitu tagħhom (tul ta' żmien medjan tas-segwitu: 35.5 xhur): 100%, 99.6%, u 95.8% tal-individwi li kienu rċivew terapija b'Maviret għal 8, 12 u 16-il ġimgħa, rispettivament. Fost iż-2 individwi li ma żammewx SVR, wiehed esperjenza rikaduta tardiva 390 jum wara t-terapija b'Maviret, u l-individwu l-iehor esperjenza infezzjoni mill-ġdid b'ġenotip ta' HCV differenti

Anzjani

L-istudji kliniċi ta' Maviret kienu jinkludu 328 pazjent li kellhom 65 sena u aktar (13.8% tan-numru totali ta' individwi). Ir-rati ta' rispons osservati f'pazjenti li kellhom ≥ 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti li kellhom < 65 sena, fil-gruppi kollha ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' Maviret fi tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena ntwerew fi studju *open-label* li kien jikkonsisti f'żewġ partijiet, DORA Parti 1 u Parti 2.

DORA Parti 1 evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' Maviret 300 mg/120 mg (tliet pilloli miksija b'rita ta' 100 mg/40 mg) għal 8 jew 16-il ġimgħa f'47 adolexxent minn età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena. L-età medjana kienet 14-il sena (medda: 12 sa 17); 79 % kellhom HCV ġenotip 1, 6 % kellhom HCV ġenotip 2, 9 % kellhom HCV ġenotip 3, 6 % kellhom HCV ġenotip 4; 55 % kienu nisa; 11 % kienu Suwed; 77 % qatt ma kienu ħadu kura qabel għal HCV; 23 % kienu ħadu kura qabel b'interferon; 4 % kellhom koinfezzjoni tal-HIV; hadd ma kellu ċirrozi; il-piż medju kien 59 kg (medda: 32 sa 109).

F'DORA Parti 1, ir-rata globali ta' SVR12 kienet 100% (47/47). L-ebda individwu ma esperjenza falliment viroloġiku.

DORA Parti 2 evalwat is-sigurtà u l-effikaċja tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-granijiet ta' Maviret għal 8, 12 jew 16-il ġimgħa fi 80 tifel u tifla minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena. 18-il individwu rċivew id-doża inizjali aktar baxxa, u 62 individwu rċivew id-doża finali rakkomandata. L-età medjana kienet 7 snin (medda: 3 sa 11); 73 % kellhom HCV ġenotip 1, 3% kellhom ġenotip 2, 23% kellhom HCV ġenotip 3, 3% kellhom HCV ġenotip 4; 55% kienu nisa; 6% kienu Suwed; 97.5%

kienu TN għal HCV; 2.5% kienu hađu kura qabel b'interferon; 1% kellhom koinfezzjoni tal-HIV; hađu ma kellu ċirrozi; il-piż medju kien 26 kg (medda: 13 sa 44).

F'DORA Parti 2, ir-rata globali ta' SVR12 għall-individwi li rċivew id-doża finali rakkomandata kienet ta' 98.4% (61/62). L-ebda individwu li ha d-doża finali rakkomandata ma esperjenza falliment viroloġiku. Tifel wieħed ta' 9 snin b'infezzjoni tal-HCV GT3b, li kien ha d-doża inizjali aktar baxxa, esperjenza falliment viroloġiku. It-tifel kellu K30R u V31M fil-linja bażi u Y93H emergenti mill-kura fir-rikaduta f'NS5A; ma nstabux sostituzzjonijiet fil-linja bażi jew emergenti mill-kura f'NS3.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Maviret huma pprovduti f'Tabella 12.

Tabella 12: Proprjetajiet farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Maviret f'individwi b'saħħithom

| | Glecaprevir | Pibrentasvir |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Assorbiment | | |
| T _{max} (h) ^a tal-pilloli | 5.0 | 5.0 |
| T _{max} (h) ^a tal-granijiet | 3.0 – 4.0 | 3.0 – 5.0 |
| Effett ta' ikla (meta mqabbel mas-sawm) ^b fuq il-pilloli għall-adulti | ↑ 83-163% | ↑ 40-53% |
| Effett ta' ikla (meta mqabbel mas-sawm) ^b fuq il-granijiet | ↑ 131 – 168% | ↑ 56 – 115% |
| Distribuzzjoni | | |
| % Li jeħel mal-proteini tal-plażma tal-bniedem | 97.5 | > 99.9 |
| Proporzjon demm għall-plażma | 0.57 | 0.62 |
| Bijotrasformazzjoni | | |
| Bijotrasformazzjoni | sekondarju | xejn |
| Eliminazzjoni | | |
| Rotta prinċipali ta' eliminazzjoni | Eskrezzjoni biljari | Eskrezzjoni biljari |
| t _{1/2} (h) fiss | 6 – 9 | 23 - 29 |
| % tad-doża mneħħija fl-awrina ^c | 0.7 | 0 |
| % tad-doża mneħħija fl-ippurgar ^c | 92.1 ^d | 96.6 |
| Trasport | | |
| Substrat tat-trasportatur | P-gp, BCRP, u OATP1B1/3 | P-gp u mhux eskluża l-BCRP |

a. T_{max} medjan wara doži waħdiena ta' glecaprevir u pibrentasvir f'individwi b'saħħithom.

b. Esponent sistemiku medju b'iklet b'kontenut moderat sa għoli ta' xaham.

c. Għoti ta' doża waħda ta' [¹⁴C]glecaprevir jew [¹⁴C]pibrentasvir fi studji tal-bilanċ tal-massa.

d. Il-metaboliti ossidattivi jew il-prodotti sekondarji tagħhom kienu jammontaw għal 26% tad-doża radjuattiva. Ma kienu osservati l-ebda metaboliti ta' glecaprevir fil-plażma.

F'pazjenti b'infezzjoni kronika tal-epatite Ċ mingħajr ċirrozi, wara 3 ijiem ta' monoterapija jew bi glecaprevir 300 mg fil-ġurnata (N=6) jew pibrentasvir 120 mg fil-ġurnata (N=8) waħdu, il-valuri ġeometriċi medji tal-AUC₂₄ kienu 13,600 ng•h/mL għal glecaprevir u 459 ng•h/mL għal pibrentasvir. L-istima tal-parametri farmakokinetiċi li jużaw mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għandha incertezza inerenti minħabba nuqqas ta' linearità fid-doża u interazzjoni bejn glecaprevir u pibrentasvir. Abbażi ta' mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal Maviret f'pazjenti b'epatite Ċ kronika, il-valuri tal-AUC₂₄ fissi għal glecaprevir u pibrentasvir kienu 4,800 u 1,430 ng•h/mL f'individwi mingħajr ċirrozi (N=1,804), u 10,500 u 1,530 ng•h/mL f'individwi b'ċirrozi (N=280), rispettivament. Meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom (N=230), l-istimi tal-popolazzjoni għall-AUC_{24,ss} kienu simili (differenza ta' 10%) għal glecaprevir u 34% aktar baxxi għal pibrentasvir f'pazjenti infettati bl-HCV mingħajr ċirrozi.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC ta' glecaprevir żdiedet b'mod akbar milli proporzjonali għad-doża (1,200 mg QD kellha esponiment 516-il darba aktar għoli minn 200 mg QD) li tista' tkun relatata mas-saturazzjoni tat-trasportaturi tal-uptake u l-effluss.

L-AUC ta' pibrentasvir żdiedet b'mod akbar milli proporzjonali għad-doża f'doži sa 120 mg, (żieda ta' aktar minn 10 darbiet fl-esponiment b'doża ta' 120 mg QD meta mqabbel ma' 30 mg QD), iżda wriet farmakokinetika lineari b'doži ta' ≥ 120 mg. Iż-żieda mhux lineari fl-esponiment b'doži ta' < 120 mg tista' tkun relatata mas-saturazzjoni tat-trasportaturi tal-effluss.

Il-bijodisponibilità ta' pibrentasvir meta jingħata flimkien ma' glecaprevir hija 3 darbiet aktar minn ta' pibrentasvir waħdu. Glecaprevir huwa affettwat inqas mill-għoti flimkien ma' pibrentasvir.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza/etniċità

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret abbażi tar-razza jew l-etniċità.

Sess

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret abbażi tas-sess tal-persuna.

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Maviret f'pazjenti anzjani. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV uriet li fil-medda ta' etajiet (12 sa 88 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal glecaprevir jew pibrentasvir.

Popolazzjoni pedjatrika

Fid-doži rakkomandati skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent, l-esponimenti ta' glecaprevir u pibrentasvir fit-tfal minn età ta' 3 sa < 12 -il sena kienu fi hdn il-medda tal-esponiment effikaċi fl-adulti minn studji ta' Fazi 2/3. Maviret huwa disponibbli bħala pillola għat-tfal minn età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena jew li jiżnu aktar minn 45 kg. Il-granijiet ma ġewx studjati fi tfal li għandhom aktar minn 12-il sena. Il-pilloli u l-granijiet mhumiex interkambjabbli. Il-farmakokinetika ta' glecaprevir u pibrentasvir ma ġietx determinata fit-tfal b'età ta' < 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg.

Indeboliment tal-kliwi

L-AUC ta' glecaprevir u pibrentasvir żdiedu b' $\leq 56\%$ f'pazjenti mhux infettati bl-HCV, li kellhom indeboliment hafif, moderat, sever jew tal-aħħar stadju u li ma kinux fuq dijaliżi, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' glecaprevir u pibrentasvir kienu simili bi jew mingħajr dijaliżi (differenza ta' $\leq 18\%$) f'individwi mhux infettati bl-HCV dipendenti fuq dijaliżi. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' individwi infettati bl-HCV, kienu osservati AUC 86% oghla ta' glecaprevir u 54% oghla ta' pibrentasvir għal individwi b'mard renali tal-aħħar stadju, bi jew mingħajr dijaliżi, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali. Jistgħu jkunu mistennija żidiet akbar meta titqies il-konċentrazzjoni mhux imwahnha.

B'mod ġenerali, il-bidliet fl-esponimenti ta' Maviret f'individwi infettati bl-HCV, b'indeboliment renali bi jew mingħajr dijaliżi, ma kinux klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied

Fid-doża klinika, meta mqabbel ma' individwi mhux infettati bl-HCV b'funzjoni tal-fwied normali, l-AUC ta' glecaprevir kienet 33% oghla f'individwi Child-Pugh A, 100% oghla f'individwi Child-Pugh B, u żdiedet għal 11-il darba oghla f'individwi Child-Pugh C. L-AUC ta' pibrentasvir kienet simili f'individwi Child-Pugh A, 26% oghla f'individwi Child-Pugh B, u 114% oghla f'individwi Child-Pugh C. Jistgħu jkunu mistennija żidiet akbar meta titqies il-konċentrazzjoni mhux imwahnha.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li wara l-ghoti ta' Maviret f'individwi infettati bl-HCV b'cirrozi kkompensata, l-esponiment ta' glecaprevir kien madwar id-doppju u l-esponiment ta' pibrentasvir kien simili ghal dak f'individwi infettati bl-HCV minghajr cirrozi. Il-mekkaniżmu għad-differenzi bejn l-esponiment ta' glecaprevir f'pazjenti b'epatite C kronika bi jew minghajr cirrozi mhux magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Glecaprevir u pibrentasvir ma kinux ġenotossici f'sensiela ta' testijiet *in vitro* jew *in vivo*, inkluża l-mutageniċità batterika, l-aberrazzjoni tal-kromożoni billi ntużaw limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem u testijiet *in vivo* fuq mikronuklei tal-annimali gerriema. Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer bi glecaprevir u pibrentasvir.

Ma kinux osservati effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità tal-mara jew tar-raġel, jew l-iżvilupp bikri tal-embriju fl-annimali gerriema b'dożi sal-oghla doża ttestjata. L-esponimenti sistemici (AUC) għal glecaprevir u pibrentasvir kienu madwar 63 u 102 darba oghla, rispettivament, mill-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fuq annimali, ma kinux osservati effetti ħżiena fuq l-iżvilupp meta l-komponenti ta' Maviret ingħataw separatament waqt organoġenesi b'esponimenti sa 53 darba (firien; glecaprevir) jew 51 u 1.5 darba (ġrieden u fniek, rispettivament; pibrentasvir) tal-esponimenti fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' Maviret. It-tossiċità materna (anoressija, piż tal-ġisem aktar baxx, u żieda aktar baxxa fil-piż tal-ġisem) flimkien ma' xi effetti tossici fuq l-embriju/fetu (żieda fit-telf wara l-impjant u fin-numru ta' risorbimenti u tnaqqis fil-piż medju tal-ġisem tal-fetu), ma ppermettietx l-evalwazzjoni ta' glecaprevir fil-fnien f'esponimenti klinici. Ma kienx hemm effetti fuq l-iżvilupp bl-ebda wiehed mill-komposti fi studji tal-iżvilupp waqt jew wara t-twelid ta' annimali gerriema li fihom l-esponimenti sistemici tal-omm (AUC) għal glecaprevir u pibrentasvir kienu madwar 47 u 74 darba, rispettivament, tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata. Glecaprevir mhux mibdul kien il-komponent prinċipali osservat fil-ħalib ta' firien ireddgħu, minghajr effett fuq il-frieh imreddgħa. Pibrentasvir kien l-uniku komponent osservat fil-ħalib ta' firien ireddgħu, minghajr effett fuq il-frieh.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-granuli

Copovidone

Tocofersolan

Propylene glycol monocaprylate

Colloidal silicon dioxide

Croscarmellose sodium (fil-granijiet ta' glecaprevir biss)

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-granuli

Hypromellose (E464)

Lactose monohydrate

Titanium dioxide

Macrogol

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-granijiet miksija ta' Maviret jiġu fornuti fi qratas b'rita tal-polyethylene terephthalate (PET) /aluminium/polyethylene f'kartuni. Kull kartuna fiha 28 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1213/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott tal-pilloli miksija b'rita

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
IL-ĠERMANJA

jew

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
L-OLANDA

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott tal-granijiet miksija f'qartas

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 100 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita
glecaprevir/pibrentasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' glecaprevir u 40 mg ta' pibrentasvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

84 (4 x 21) pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1213/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

maviret 100 mg/40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 100 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita
glecaprevir/pibrentasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' glecaprevir u 40 mg ta' pibrentasvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksijin b'rita

21 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Ħu t-3 pilloli kollha f'folja waħda darba kuljum mal-ikel

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1213/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

maviret 100 mg/40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 100 mg/40 mg pilloli
glecaprevir/pibrentasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Maviret 50 mg/20 mg granijiet miksija f'qartas
glecaprevir/pibrentasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 50 mg ta' glecaprevir u 20 mg ta' pibrentasvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u propylene glycol. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

granijiet miksija

28 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1213/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

maviret 50 mg/20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Maviret 50 mg/20 mg granijiet miksija f'qartas
glecaprevir/pibrentasvir
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

AbbVie (bħala logo)

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Maviret 100 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita glecaprevir/pibrentasvir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Maviret u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Maviret
3. Kif għandek tiehu Maviret
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Maviret
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Maviret u għalxiex jintuża

Maviret huwa medicina antivirali użata għall-kura ta' persuni adulti u tfal ta' 3 snin u akbar b'epatite Ċ fit-tul ('kronika'). Din hija marda li tittiehed li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite Ċ. Maviret fih is-sustanzi attivi glecaprevir u pibrentasvir.

Maviret jaħdem billi jwaqqaf lill-virus tal-epatite Ċ milli jimmultiplika u jinfetta ċelloli godda. Dan jippermetti l-eliminazzjoni tal-infezzjoni mill-gisem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Maviret

Tihux Maviret:

- jekk inti allergiku għal glecaprevir, pibrentasvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek problemi severi fil-fwied, għajr epatite Ċ.
- jekk qed tiehu l-medicini li ġejjin:
 - atazanavir (għal infezzjoni tal-HIV)
 - atorvastatin jew simvastatin (biex jitbaxxa l-kolesterol fid-demm)
 - carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone (generalment użati għall-epilessija)
 - dabigatran etexilate (għall-prevenzjoni tal-emboli)
 - medicini li fihom l-ethinyl oestradiol (bħall-medicini ta' kontraċezzjoni, inklużi ċ-ċrieki vaġinali, garzi li jipprovdu medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda, u l-pilloli)
 - rifampicin (għall-infezzjonijiet)
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*), (rimedju mill-ħxejjex użat għall-kura ta' dipressjoni hafifa).

Tihux Maviret jekk xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Maviret.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek dawn li ġejjin minhabba li t-tabib jista' jkun irid jiċċekkjak aktar mill-qrib:

- problemi fil-fwied għajr epatite Ċ
- infezzjoni preżenti jew preċedenti bil-virus tal-epatite B
- Id-dijabete. Jista' jkollok bżonn monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livelli ta' glukożju fid-demmm u/jew aġġustament tal-kura tad-dijabete tiegħek wara li tibda Maviret. Xi pazjenti dijabetiċi kellhom livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) wara li bdew il-kura b'medicini bħal Maviret.

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jittestjalek id-demmm qabel, waqt u wara l-kura b'Maviret. Dan biex it-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi jekk:

- għandekx tieħu Maviret u għal kemm żmien
- il-kura tiegħek ħadmitx u li inti ħieles mill-virus tal-epatite Ċ.

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg. L-użu ta' Maviret fit-tfal taħt l-età ta' 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Maviret

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Kellem lit-tabib jew lill-spizjar tiegħek qabel tieħu Maviret, jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini fit-tabella ta' hawn taħt. It-tabib jaf ikollu bżonn jibdel id-doża tiegħek ta' dawn il-medicini.

| Medicini li trid tgħid lit-tabib tiegħek dwarhom qabel ma tieħu Maviret | |
|--|--|
| Medicina | Għan tal-medicina |
| ciclosporin, tacrolimus | biex titrażżan is-sistema immuni |
| darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir | għal infezzjoni tal-HIV |
| digoxin | għal problemi tal-qalb |
| fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin | biex jitnaqqas il-kolesterol fid-demmm |
| warfarina u medicini oħra simili* | għall-prevenzjoni tal-emboli |

*It-tabib jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demmm tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demmm tiegħek jista' jagħqad sew.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Maviret.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Maviret waqt it-tqala mhumiex magħrufa. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina, billi l-użu ta' Maviret fit-tqala mhuwiex rakkomandat. Medicini kontraċettivi li fihom l-ethinylestradiol ma jridux jintużaw f'kombinazzjoni ma' Maviret.

Treddigh

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Maviret jekk qiegħda tredda'. Mhux magħruf jekk iż-żewġ medicini f'Maviret jgħaddux fil-ħalib tas-sider tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Maviret ma għandux jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem għodda jew magni.

Maviret fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Maviret fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Maviret

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm għandek iddum tiehu Maviret. Il-pilloli ta' Maviret huma maħsuba għall-adulti, tfal li għandhom 12-il sena jew ikbar, jew tfal li jiżnu 45 kg jew aktar. Il-granijiet miksija ta' Maviret huma maħsuba għat-tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 12 kg sa inqas minn 45 kg.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata għall-adulti, tfal minn età ta' 12-il sena u akbar, jew tfal li jiżnu tal-anqas 45 kg hija 3 pilloli ta' Maviret 100 mg/40 mg meħudin flimkien, darba kuljum.

Tliet pilloli f'folja waħda hija d-doża ta' kuljum.

Kif għandek tiehdu

- Hu l-pilloli mal-ikel.
- Ibla' l-pilloli sħaħ.
- M'għandekx tomgħod, tfarrak jew tkisser il-pilloli billi dan jista' jaffettwa l-ammont ta' Maviret fid-demmi tiegħek.

Jekk thossok imdardar (tirremetti) wara li tiehu Maviret, dan jista' jaffettwa l-ammont ta' Maviret fid-demmi tiegħek. Dan

jista' jwassal biex Maviret jaħdem inqas tajjeb.

- Jekk tirremetti **inqas minn 3 sigħat** wara li tkun ħadt Maviret, hu doża oħra.
- Jekk tirremetti **aktar minn 3 sigħat** wara li tkun ħadt Maviret, m'għandekx għalfejn tiehu doża oħra qabel id-doża li jmiss.

Jekk tiehu Maviret aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar mid-doża rakkomandata, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb sptar immedjament. Hu l pakkett tal-medicina miegħek sabiex tkun tista' turi lit-tabib x'ħadt.

Jekk tinsa tiehu Maviret

Hu importanti li ma taqbez l-ebda doża ta' din il-medicina.

Jekk taqbez doża, ikkalkula kemm għadda ħin minn xhin suppost ħadt Maviret l-aħħar:

- Jekk tinduna **fi żmien 18-il siegħa** mill-ħin li fih normalment tiehu Maviret, hu d-doża malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin tas-soltu.
- Jekk tinduna **18-il siegħa jew aktar** wara l-ħin li fih is-soltu tiehu Maviret, stenna u hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tinnota xi effetti sekondarji milli ġejjin:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10

- thossok għajjen hafna (għeja)
- uġiġh ta' ras

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- thossok imdardar (nawżja)
- dijarea
- thossok dgħajjed jew nieqes mill-enerġija (astenja)
- żieda f'test tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (bilirubina)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, gerżuma, addome, dirgħajn jew riġlejn

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

- ħakk

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Maviret

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Maviret

- Is-sustanzi attivi huma glecaprevir u pibrentasvir. Kull pillola fiha 100 mg ta' glecaprevir u 40 mg ta' pibrentasvir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:
 - Qalba tal-pillola: copovidone (Type K 28), vitamin E polyethylene glycol succinate, silica, anhydrous colloidal, propylene glycol monocaprylate (type II), croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate.
 - Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol 3350, iron oxide red (E172).

Maviret fih lactose u sodium. Ara sezzjoni 2.

Kif jidher Maviret u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Maviret huma pilloli miksiġin b'rita (pilloli), roża, oblongi, kurvati miż-żewġ naħat (bikonvessi), b'qisien ta' 18.8 mm x 10.0 mm u mnaqqxin fuq naħa wahda b' "NXT".

Il-pilloli Maviret huma ppakkjati f'folji tal-fojl, li kull waħda fiha 3 pilloli. Maviret jigi f'pakkett ta' 84 pillola bħala 4 kartunijiet, li kull waħda fiha 21 pillola miksijin b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

jew

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
In-Netherlands

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0) 1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0) 21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0) 1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Sabiex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-<Braille>**, b'**<tipa kbira>** jew f'**<format awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.**

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Maviret 50 mg/20 mg granijiet miksija f'qartas glecaprevir/pibrentasvir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għat-tifel/tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lit-tifel jew lit-tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel jew tat-tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollu/ha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħu/tagħha. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Maviret u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel jew it-tifla tiegħek jiehdu Maviret
3. Kif għandhom jiehdu Maviret
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Maviret
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Maviret u għalxiex jintuża

Maviret huwa medicina antivirali użata għall-kura ta' tfal b'età minn 3 snin jew aktar b'epatite Ċ fit-tul ('kronika'). Din hija marda li tittiehed li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite Ċ. Maviret fih is-sustanzi attivi glecaprevir u pibrentasvir.

Maviret jahdem billi jwaqqaf lill-virus tal-epatite Ċ milli jimmultiplika u jinfetta ċelloli godda. Dan jippermetti l-eliminazzjoni tal-infezzjoni mill-ġisem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel jew it-tifla tiegħek jiehdu Maviret

Tagħtix Maviret jekk:

- it-tifel/tifla tiegħek huma allergiċi għal glecaprevir, pibrentasvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi severi fil-fwied, għajr epatite Ċ.
- it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu l-medicini li ġejjin:
 - atazanavir (għal infezzjoni tal-HIV)
 - atorvastatin jew simvastatin (biex jitbaxxa l-kolesterol fid-demm)
 - carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone (ġeneralment użati għall-epilessija)
 - dabigatran etexilate (għall-prevenzjoni tal-emboli)
 - medicini li fihom l-ethinyl oestradiol (bħall-medicini ta' kontraċezzjoni, inklużi ċ-ċrieki vaġinali, garzi li jipprovdu medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda, u l-pilloli)
 - rifampicin (għall-infezzjonijiet)
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*), (rimedju mill-ħxejjex użat għall-kura ta' dipressjoni hafifa).

Tagħtix Maviret lit-tifel/tifla tiegħek jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalihom. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti Maviret.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk għandhom dawn li ġejjin minhabba li t-tabib jista' jkun irid jiċċekkja lit-tifel/tifla tiegħek aktar mill-qrib:

- problemi fil-fwied għajr epatite Ċ
- infezzjoni preżenti jew preċedenti bil-virus tal-epatite B
- id-dijabete. It-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom bżonn monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livelli ta' glukożju fid-demmm u/jew aġġustament tal-kura tad-dijabete tagħhom wara li jibdew Maviret. Xi pazjenti dijabetiċi kellhom livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) wara li bdew il-kura b'medicini bħal Maviret.

Testijiet tad-demmm

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jittestjalhom id-demmm qabel, waqt u wara l-kura b'Maviret. Dan biex it-tabib ikun jista' jiddeċiedi jekk:

- It-tifel/tifla tiegħek għandhomx jiehdu Maviret u għal kemm żmien
- Il-kura ħadmitx u t-tifel/tifla tiegħek humiex hielsa mill-virus tal-epatite Ċ.

Tfal taħt l-età ta' 3 snin

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg. L-użu ta' Maviret fit-tfal taħt l-età ta' 3 snin jew li jiżnu inqas minn 12-il kg għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Maviret

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk qed jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi medicini oħra.

Kellem lit-tabib jew lill-spizjar tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti Maviret, jekk qed jiehdu xi waħda mill-medicini fit-tabella ta' hawn taħt. It-tabib jaf ikollu bżonn jibdel id-doża ta' dawn il-medicini.

| Medicini li trid tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek dwarhom qabel ma tagħti Maviret | |
|---|--|
| Medicina | Għan tal-medicina |
| ciclosporin, tacrolimus | biex titrażżan is-sistema immuni |
| darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir | għal infezzjoni tal-HIV |
| digoxin | għal problemi tal-qalb |
| fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin | biex jitnaqqas il-kolesterol fid-demmm |
| warfarina u medicini oħra simili* | għall-prevenzjoni tal-emboli |

*It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demmm biex jiċċekkja kemm id-demmm tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħqad sew.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għat-tifel/tifla tiegħek (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti Maviret.

Maviret fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti din il-medicina.

Maviret fih il-propylene glycol

Din il-medicina fiha 4 mg propylene glycol f'kull qartas.

Maviret fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandhom jiehdu Maviret

Dejjem għandek tagħti din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju. Il-granijiet miksiya ta' Maviret huma maħsuba għat-tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 12 kg sa inqas minn 45 kg. Il-pilloli ta' Maviret huma maħsuba għall-adulti, tfal li għandhom 12-il sena jew akbar, jew tfal li jiżnu 45 kg jew aktar.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jgħidlek kemm it-tifel/tifla tiegħek għandhom idumu jiehdu Maviret.

Kemm għandhom jiehdu

Id-doża rakkomandata għat-tfal minn età ta' 3 snin sa inqas minn 12-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-gisem tagħhom kif muri fit-tabella t'hawn taht.

| Piż tat-tifel/tifla (kg) | Numru ta' qratas darba kuljum |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Minn 12 sa inqas minn 20 kg | 3 qratas |
| Minn 20 sa inqas minn 30 kg | 4 qratas |
| Minn 30 sa inqas minn 45 kg | 5 qratas |

Għal tfal li jiżnu 45 kg jew aktar, kellew lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek dwar l-għoti tal-pilloli ta' Maviret.

Kif għandhom jiehdu Maviret

- Aġhti Maviret darba kuljum immedjatement qabel jew wara ikla jew ikla hafifa.
- Hallat il-granijiet kollha fil-qartas ma' ammont żgħir ta' ikel rakkomandat u ibla'. Il-granuli m'għandhomx jitfarrku jew jintmagħdu (ara l-Istruzzjonijiet dwar l-użu għal-lista tal-ikel rakkomandat).
- Tagħtix il-granijiet ta' Maviret minn go tubu għat-tmigh.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek iħossuhom imdardra (jirremettu) wara li jiehdu Maviret, dan jista' jaffettwa l-ammont ta' Maviret fid-demw tagħhom. Dan jista' jwassal biex Maviret jaħdem inqas tajjeb.

- Jekk jirremettu **inqas minn 3 sigħat** wara li jkunu ħadu Maviret, aġhti doża oħra.
- Jekk jirremettu **aktar minn 3 sigħat** wara li jkunu ħadu Maviret, m'għandekx għalfejn tagħti doża oħra qabel id-doża li jmiss.

Jekk jiehdu Maviret aktar milli suppost

Jekk bi żball jiehdu aktar mid-doża rakkomandata, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jew mur fl-eqreb spjar immedjatement. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek sabiex tkun tista' turi lit-tabib x'ħadu t-tifel/tifla tiegħek.

Jekk tinsa tagħti Maviret

Hu importanti li ma taqbez l-ebda doża ta' din il-medicina.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jaqbu doża, ikkalkula kemm għadda ħin minn x'ħin suppost ħadu Maviret l-aħħar: ħ

- Jekk tinduna **fi żmien 18-il siegħa** mill-ħin li fih normalment it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Maviret, aġhti d-doża malajr kemm jista' jkun. Imbagħad aġhti d-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk tinduna **18-il siegħa jew aktar** wara l-ħin li fih is-soltu it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Maviret, stenna u aġhti d-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek jekk tinnota xi effetti sekundarji milli gejjin:

Komuni hafna: jistghu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10

- ihossuhom ghajjenin hafna (gheja)
- ugigh ta' ras

Komuni: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- ihossuhom imdardrin (nawzja)
- dijarea
- ihossuhom dgħajfin jew neqsin mill-enerġija (astenja)
- zieda f'test tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (bilirubina)

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- nefha tal-wicċ, xufftejn, ilsien, gerżuma, addome, dirghajn jew riglejn

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

- ħakk

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk it-tifel/tifla tieghek ikollhom xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Maviret

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-qartas wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Maviret

- Is-sustanzi attivi huma glecaprevir u pibrentasvir. Kull qartas fih 50 mg ta' glecaprevir u 20 mg ta' pibrentasvir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: Copovidone, tocofersolan, propylene glycol monocaprylate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium (fil-granijiet ta' glecaprevir biss), sodium stearyl fumarate, hypromellose (E464), lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172)

Maviret fih lactose, propylene glycol u sodium. Ara sezzjoni 2.

Kif jidher Maviret u l-kontenut tal-pakkett

Il-granijiet miksija ta' Maviret jiġu fornuti fi qrtas b'rita tal-polyester/aluminium/polyethylene f'kartuni. Kull kartuna fiha 28 qrtas. Kull qrtas fih granijiet roża u sofor.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Sabiex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-<Braille>**, b'**<tipa kbira>** jew f'**<format awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.**

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni 7 kollha qabel tuża l-granijiet fi qratas ta' Maviret.

Pass 1. Iksesb in-numru ta' qratas kif rakkomandat mit-tabib tat-tifel/tifla tieghek

| Piż tat-tifel/tifla (kg) | Numru ta' qratas darba kuljum | Ammont ta' Ikel (bejn wiehed u iehor) |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Minn 12 sa inqas minn 20 kg | 3 qratas | Madwar kuċċarina jew tnejn (5-10 mL) tal-ikel rakkomandat imniżżel fil-pass 2 |
| Minn 20 sa inqas minn 30 kg | 4 qratas | |
| Minn 30 sa inqas minn 45 kg | 5 qratas | |

Għal tfal li jiżnu 45 kg jew aktar, kellew lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek dwar l-għoti tal-pilloli ta' Maviret.

Taghtix aktar minn 5 qratas.

Pass 2. Aghzel ikel xieraq biex thalltu mal-granijiet ta' Maviret

L-ikel xieraq għandu jehel mal-kuċċarina. Għandu jkun artab, b'kontenut ta' ilma baxx u jkun jista' jinbela' mingħajr il-bżonn li t-tifel/tifla tieghek jomoghduh.

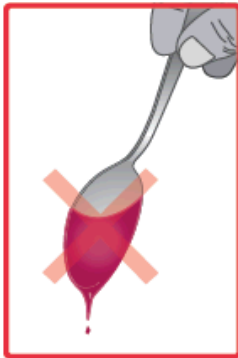


Eżempji ta' ikel rakkomandat:

- ✓ Jogurt Grieg
- ✓ Ġobon kremuż/artab
- ✓ Butir tal-karawett
- ✓ Pejst tal-ġellewż taċ-ċikkulata
- ✓ Ġamm ohxon
- ✓ Ikel iehor li jehel mal-kuċċarina

Nota: minbarra l-ikel użat biex jithallat mal-granijiet, Maviret għandu wkoll jittiehed fl-istess hin jew immedjatament wara ikla jew ikla hafifa. L-ikel użat biex jithallat mal-granijiet ma jissostitwixxix l-ikla jew l-ikla hafifa li għandha tittiehed ma' Maviret.

Tużax ikel li jqattar minn kuċċarina minhabba li l-medicina tista' tinhall malajr, ikollha toghma morra, u ssir inqas effettiva. **Tużax** ikel li t-tifel/tifla tieghek huma allergiċi għalih.



Eżempju ta' ikel li **ma għandux** jintuza:

- ✗ Ikel likwidu jew li jkun fih kontenut għoli ta' ilma
- ✗ Meraq tat-tuffieħ
- ✗ Ikel jew likwidu li jkun imsahħan jew iffriżat
- ✗ Ħobż jew ikel iehor li trid tomoghdu
- ✗ Jogurt li mhux jogurt Grieg
- ✗ Ikel tat-trabi
- ✗ Ikel li jqattar mill-kuċċarina

Għal aktar informazzjoni dwar ikel xieraq, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tieghek.

Pass 3. Iġbor il-materjali



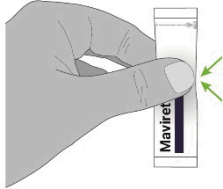
Poġġi dawn li ġejjin fuq wiċċ nadif:

- Il-kaxxa bil-qratas fiha
- Ikel artab
- Skutella li se tużaha għat-taħlit
- Kuċċarina
- Imqass



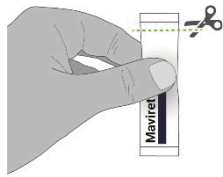
Pass 4. Kejjel l-ikel

- Poġġi ammont żgħir (kuċċarina jew tnejn, jew 5-10 mL) ta' ikel artab fi skutella.
- Il-granijiet fil-qratas huma żgħar ħafna, u għalhekk hija ta' għajjnuna li l-ewwel tpoġġi l-ikel fl-iskutella biex dawn ma jtferrxux.



Pass 5. Ipprepara l-qartas

- Fittex il-linja bit-tikek fuq il-qartas biex issib it-tarf ta' fuq.
- Żomm il-qartas wieqaf u taptap fuq it-tarf ta' fuq tal-qartas. Ibqa' taptap sakemm il-granijiet kollha li hemm ġo fih jaqgħu fil-qiegh.
- Hoss il-parti ta' fuq tal-qartas sew biex tiżgura li l-granijiet kollha jinsabu fil-qiegh.



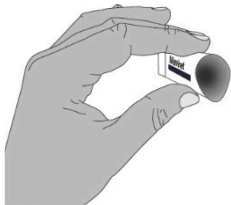
Pass 6. Aqta' l-parti ta' fuq tal-qartas

- Oqros il-qartas fiċ-ċentru, 'il fuq mill-granijiet li hemm ġo fih.
 - Uża l-imqass biex taqta' l-parti ta' fuq tal-qartas kompletament.
- Oqgħod attent: Il-granijiet huma żgħar ħafna u jistgħu jaqgħu faċilment.



Pass 7. Ferra' l-qartas

- Kun ċert li l-qartas huwa kompletament miftuħ.
- Ferra' b'attenzjoni l-granijiet kollha (roża u sofor) mill-qartas għal ġol-iskutella tal-ikel.
- Taptap il-qartas biex tohroġ il-granijiet kollha.
- Irrepeti dan għal kull qartas li hemm bżonn għad-doża ta' kuljum tat-tifel/tifla tiegħek.



Pass 8. Iċċekkja l-qartas

Ħares ġewwa kull qartas biex tiżgura li ma jkunx għad baqa' granijiet ġo fih.

Thallix granijiet ġewwa għax il-medicina ma taħdimx tajjeb kemm suppost jekk ma tittihidx id-doża sħiħa.

Pass 9. Hallat

- Uża l-kuċċarina biex thawwad il-granijiet bil-mod fl-ikel.
- **Tfarrakx** il-granijiet. Jekk il-granijiet jtfarrku, ikollhom togħma morra.
- **Taħzinx** it-taħlita, u aghthiha lit-tifel/tifla tiegħek immedjatament.

Jekk ma tingħatax fi żmien 5 minuti, it-taħlita jista' jkollha togħma morra. Jekk ma tingħatax fi żmien 15-il minuta, il-medicina tista' tkun inqas effettiva. Armiha u erġa' ibda.



Pass 10. Aghthi l-medicina

- Tella' ammont żgħir tat-taħlita bil-kuċċarina.
 - Kun ċert li t-tifel/tifla tiegħek jibilgħu t-taħlita mingħajr ma jomogħdu.
 - Irrepeti sakemm it-tifel/tifla tiegħek ikunu hađu t-taħlita kollha.
 - Jekk ikun fadal xi granijiet, żid aktar ikel u hawwad. Imbagħad lesti d-doża.
 - Kun ċert li t-tifel/tifla tiegħek jieħdu d-doża sħiħa tal-medicina.
- ⚠ Jekk it-tifel/tifla tiegħek jaqbzu doża, ara Sezzjoni 3 "Kif għandhom jieħdu Maviret" għal aktar informazzjoni.



Pass 11. Ikkonferma d-doża għall-ghada

Iċċekkja biex tkun ċert li hemm biżżejjed qratas għad-doża li jmiss ta' Maviret tat-tifel/tifla tiegħek.

Biex tikseb qratas ta' sostituzzjoni jew terġa' timla r-riċetta tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.